

LES SYNDROMES D'HYPERFONCTIONNEMENT CORTICO-SURRÉNAL ACQUIS DE L'ENFANT

Travail de la Clinique Médicale Infantile (Professeur BERNHEIM)

THÈSE
présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 7 juillet 1953
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

SUTET Jacques

Externe des Hôpitaux de Lyon
Attesté de Pédiatrie
né le 28 Août 1925 à Cognac (Charente)



MAZEL & POLGE
6 bis, Rue Janin
LYON

1953

LES SYNDROMES
D'HYPERFONCTIONNEMENT
CORTICO-SURRÉNAL ACQUIS
DE L'ENFANT

LES SYNDROMES D'HYPERFONCTIONNEMENT CORTICO-SURRÉNAL ACQUIS DE L'ENFANT

Travail de la Clinique Médicale Infantile (Professeur BERNHEIM)

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 juillet 1953

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

SUTET Jacques

Externe des Hôpitaux de Lyon

Attesté de Pédiatrie

né le 28 Août 1925 à Cognac (Charente)



MAZEL & POLGE
6^{bis}, Rue Janin
LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	MM. J. LEPINE.
Doyen	H. HERMANN.
Assesseur	J. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.....	P. RAVAUT.
Clinique chirurgicale A.....	SANTY.
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique oto-rhino-laryngologique	REBATTU.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériolog.	SEDALLIAN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.
Clinique stomatologique	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	BERNHEIM.
Pharmacie et Pharmacologie	LEULIER.
Physiologie	HERMANN.
Anatomie pathologique	J.-F. MARTIN.
Physique biologique, radiologique et physiothérapie	PONTHUS (détaché
	Beyrouth).
Médecine du travail.....	MAZEL.
Parasitologie et pathologie exotique.....	GARIN.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE.
Anatomie	GABRIELLE.
Pathologie interne	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME.
Pathologie chirurgicale	MALLET GUY.
Histologie	NOEL.
Pharmacie galénique	REVOL.
Médecine légale et déontologie.....	BOURRET.
Thérapeutique	LEVRAT.
Hygiène	SOHIER.
Biologie médicale	JOURDAN.
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chimie organique et toxicologie.....	MM. BADINAND.
Obstétrique	BANSSILLON.
Pharmacie et pharmacologie.....	DREVON.

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique	MM. BERGER.
Parasitologie	COUDERT.
Parasitologie	ROMAN.
Histologie	TUSQUES.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale....	MM. BRUN.	Obstétrique	MM. BROCHIER.
Pathologie médicale....	GIRARD M.	Obstétrique	MAGNIN.
Pathologie médicale....	GIRARD P.	Anatomie pathologique.	GUICHARD A.
Pathologie médicale....	JEUNE.	Anatomie	LATARJET M.
Pathologie médicale....	VACHON.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale.	BERARD.	Oto-Rhino-Laryngologie.	MAYOUX.
Pathologie chirurgicale.	DARGENT.	Ophtalmologie	PAUFIQUE.
Pathologie chirurgicale.	DESIACQUES.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale.	LABRY.	Dermato-Syphiligraphie.	THIERS.
Pathologie chirurgicale.	MANSUY.	Médecine légale et méde-	
Pathologie chirurgicale.	TRILLAT A.	cine du travail.....	ROCHE.
Pathologie chirurgicale.	GUILLET.		

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE

Chimie biologique....	MM. CREYSEL.	Hygiène.....	MM. COUTURE.
Physiologie.....	CIER.	Biologie..	BERTOYE A.

CHARGE DE COURS COMPLEMENTAIRE

Physique pharmaceutique.....	M. DORCHE.
------------------------------	------------

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. BERNHEIM, Président, WERTHEIMER, JEUNE, DARGENT.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Je leur dois tout; c'est du fond de mon cœur que je leur redis toute mon affection et ma gratitude. Puissé-je trouver dans leur grande bonté et leur conscience morale un exemple vivant pour le service de mes malades et ma vie d'homme.

A MA FEMME

En témoignage de mon admiration et de ma profonde tendresse.

A MA FILLE NICOLE

Avec ma grande affection.

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS. A MES ONCLES ET TANTES

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553221_0080

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BERNHEIM

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Nous avons terminé dans son Service nos études de Médecine et avons pu admirer, outre la valeur de son enseignement médical, la puissance de son sens clinique et de son immense pratique.

Sa grande distinction naturelle, son équilibre moral et sa finesse intellectuelle font de lui un Maître de haute valeur qui, pourtant, laisse parler sa bonté.

Il nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse et nous en a facilité l'élaboration. Nous le remercions très profondément de son aide et de l'attention qu'il a toujours bien voulu nous porter.

Nous voudrions ne jamais le décevoir et l'assurons de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOS MAITRES ET MEMBRES DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. WERTHEIMER

Professeur de Clinique Chirurgicale

Nous avons eu l'honneur de le connaître lors d'une suppléance d'externe dans son Service et avons bénéficié de ses brillantes connaissances.

Il a contribué grandement à ce travail en acceptant de nous communiquer le résultat de ses observations.

Nous le remercions d'avoir bien voulu s'intéresser à notre thèse et accepter d'être l'un de nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

Médecin des Hôpitaux

Bien que n'ayant pas eu occasion de fréquenter son Service, nous connaissons l'importance de son travail et de son activité.

Toutes les questions de Pédiatrie sont pour lui sujet de recherches et de documentation et nous savons qu'il s'intéresse particulièrement à l'endocrinologie infantile.

Il a bien voulu accepter d'être membre de notre Jury de thèse; nous osons penser qu'il voudra porter de l'intérêt à ce travail.

Pour tout ceci, nous tenons à lui exprimer nos respects et nos remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DARGENT

Chirurgien des Hôpitaux

Nous nous rappelons avec un vif plaisir un semestre d'externat passé dans son service. Nous le remercions aujourd'hui du grand honneur qu'il nous fait en acceptant d'être du Jury de notre thèse et lui exprimons pour son enseignement si avisé et si vivant notre bien vive reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR HONORAIRE P. SAVY

Faisant fonction d'Externe

MONSIEUR LE DOCTEUR PERRIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR WERTHEIMER

MONSIEUR LE DOCTEUR THIERS

MONSIEUR LE DOCTEUR DARGENT

Externe titulaire

MONSIEUR LE DOCTEUR LABRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHET

MONSIEUR LE DOCTEUR TRILLAT

MONSIEUR LE DOCTEUR MAYOUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RAVALT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RAVALT

Nous n'avons pas osé l'intéresser à cette thèse, mais nous tenons à lui dire combien notre semestre d'externe dans son Service a influencé notre formation médicale.

Nous saurons profiter de nos moments de liberté professionnelle pour parfaire, auprès de lui, nos connaissances médicales. Nous lui exprimons, avec l'expression de notre respect, nos remerciements très sincères.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUINET

Il nous a conseillé lors de la rédaction de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS

Il est pour nous un guide sûr et amical. Nous le remercions vivement de l'accueil compréhensif et chaleureux qu'il nous a toujours réservé et de l'aide qu'il nous a fournie dans l'élaboration de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUESON

Médecin directeur régional de la Sécurité Sociale

Nous tenons à le remercier bien vivement de la compréhension et de l'amitié qu'il nous a toujours témoignées.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. SERMONARD

Chirurgien à la Clinique Ripert, Ajaccio

En remerciement de nombreux moments passés en sa compagnie et avec tous nos souhaits.

A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

DOCTEURS BUFFARD, FRANÇOIS et MIKAELIAN

DOCTEURS SCHNEPP ET LEHMANN

A TOUS MES CAMARADES DE L'EXTERNAT
ET DE L'ATTESTATION DE PEDIATRIE

LES SYNDROMES D'HYPERFONCTIONNEMENT CORTICO-SURRÉNAL ACQUIS DE L'ENFANT

HISTORIQUE

Les Anciens, comme le prouvent la Mythologie et les Musées, avaient remarqué l'existence d'enfants à la vigueur surprenante et à la croissance rapide, ainsi que d'êtres au sexe incertain. Mais l'origine surrénalienne de ces syndromes n'apparaît que très tardivement. En effet, si les glandes surrénales ont été découvertes au x^ve siècle par EUSTACHIUS, dénommées par RIOLAN en 1629, et décrites par LANCISI avec la permission du Pape Clément XI, en 1714, il n'y a qu'un siècle environ que l'on commence à entrevoir le mécanisme physiologique et que l'on publie dans la littérature des cas ayant trait à ces manifestations.

Au début du xix^e siècle, TIBESIUS et CROOKE constatèrent à l'autopsie de deux petites filles obèses virilisées, une tumeur de la Surrénale. Mais en fait, nos connaissances cliniques sur les syndromes d'hyperfonctionnement sont dues à BULLOCH et SEQUEIRA (1905) qui publient sur les cancers primitifs corticaux.

Cinq ans plus tard, APERT, dans un travail resté classique étudie 6 malformations et les troubles génitaux chez des enfants présentant des lésions surrénaliennes.

En 1911, la thèse de FONT (37) marque une date dans l'histoire de cette question en établissant une distinction entre les tumeurs de la corticale et les tumeurs de la médullaire.

A la suite, toute une série d'articles cliniques montrent les divers aspects de ces tumeurs; à Lyon, les thèses de FARID (1937) (34) et Jacques MARTIN (1943) (66) permettent de voir les travaux originaux qui ont été faits dans nos hôpitaux. WEILL et DUFOURT, en 1919, ont publié un cas de virilisme chez une fillette, causé par une tumeur du cortex surrénalien. Des auteurs américains, TALBOT (93), WILKINS (105), MAC CAHEY (62), THOMAS et WARKAVY (65), etc..., consacrent de nom-

breux travaux à cette question. En France des cas nombreux furent publiés, plus ou moins complets. Ces cas ont présenté un intérêt toujours grandissant en matière de diagnostic et de traitement au fur et à mesure des découvertes nouvelles.

Les physiologistes, de leur côté, ont permis de comprendre la pathogénie de ces syndromes d'hypercorticisme : après avoir prouvé la dualité physiologique des glandes surrénales, ils préparent les premiers extraits corticaux, capables de maintenir en vie les animaux surrénalectomisés (WART, ROGOFF et HARTMAN, en 1927).

ZWINGLE et PEIFFNER, en 1929, et KENDALL, en 1934, préparent des extraits qu'ils appellent « cortine » assez actifs pour permettre la survie des addisoniens.

REICHTEIN fait en 1937 la synthèse d'un stéroïde : la désoxycorticostérone. Depuis, plus de 28 stéroïdes ont été isolés des corticosurrénales et un certain nombre d'entre eux, synthétisés. Leur étude biochimique et biologique a permis aux endocrinologistes modernes KENDALL, ALBRIGHT, THORN de les classer en trois groupes caractérisés par leurs propriétés chimiques et physiologiques.

Parallèlement les chimistes et biochimistes éclaireissent le problème du dosage de ces hormones.

Dès 1935, ZIMMERMANN découvre que les corps possédant un groupement méthylène cétone donnent une coloration rouge avec le méta-dinitro-benzène en présence d'alcali. Par la suite en Chine (WU et CHON, 1937), en Amérique (ASTING et WILSTER, 1937) on passe à l'application et on démontre la présence dans les urines de stéroïdes à fonction cétonique fixée en C.17. On avait ainsi découvert un procédé pratique de détection hormonale faisant appel à des considérations chimiques et susceptible de supplanter les tests biologiques.

CAHEN et SALTER, BÉRAUD et Mme VINOT améliorent les conditions de spécificité de la réaction. BAUMANN et TALBOT (93) introduisent la séparation par la digitonine. PATTERSON (18) décrit la réaction qui porte son nom.

De ce fait les dosages deviennent plus sélectifs et on fait mieux la séparation des différentes fractions. Il est d'ailleurs probable, comme le suppose TALBOT, que tous les androgènes ne s'éliminent pas sous forme de 17 Cétostéroïdes; ceci semble ouvrir la porte à de nouvelles recherches.

Grâce au bénéfice de toutes ces recherches, nous pouvons, dans cette thèse, publier quelques cas cliniques et insister sur les nouvelles techniques qui permettent d'orienter le diagnostic — avec précision. Nous nous contenterons d'ajouter au grand nombre des cas cliniques, ceux que nous avons pu observer dans la clinique du Professeur BERNHEIM.

Nous tenons à le remercier une fois encore, de nous avoir confié ce travail, et l'aide que nous a apportée, dans son élaboration, le Docteur FRANÇOIS nous a été précieuse.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL HISTOLOGIQUE

C'est surtout à BALFOUR que l'on doit d'avoir démontré que les deux tissus composant la surrénale tirent leur origine d'ébauches différentes, ceci dans toute la série des Vertébrés, ce fait ayant reçu maintes confirmations (SOULIE, GIACOMINI, POLL, etc...).

La médullaire est constituée par des cellules englobées dans les ébauches des ganglions sympathiques abdominaux; elle est donc d'origine nerveuse.

La corticale vient de cellules qui se détachent de l'épithélium du coelome, au voisinage des ébauches des gonades.

L'ébauche corticale ou interrénale, une fois complètement détachée de l'épithélium coelomique peut rester indépendante de l'ébauche nerveuse qui donne la médullaire. Chez les Mammifères la pénétration est complète car l'ébauche d'origine nerveuse y devient la médullaire au sens propre du mot.

Histologiquement le cortex surrénalien est constitué par des cellules disposées en cordons épithéliaux dont le groupement en zones distinctes est bien connu (ARNOLD, 1865).

A la périphérie, sous la capsule conjonctive des cordons courts et ramassés, à petites cellules peu différenciées forment la zone glomérulaire.

Ensuite, la large zone fasciculée à cordons à peu près parallèles séparés par des capillaires sinusoïdes à trajet assez rectiligne mais anastomosés entre eux. Les cellules de cette zone fasciculées sont généralement pourvues de nombreuses inclusions qui réduisent l'osmium, se colorent par les colorants des graisses et possèdent un ensemble de propriétés histochimiques qui les ont fait considérer comme de la graisse. Ces « liposomes » s'altèrent rapidement. Ils sont plus nombreux à la périphérie et donnent à cette zone le nom de couche spongieuse.

Enfin, une zone réticulée, dont les cordons s'entrecroisent, les mailles de ce réseau étant aussi occupées par des sinusoides.

Cette structure, brièvement rappelée, présente *quelques variantes* :

a) Les zones du cortex ne sont pas toujours nettement séparées entre elles, les transitions sont fréquentes, surtout entre la partie interne de la fasciculée et la réticulée.

b) Si la fasciculée a une disposition constante, la réticulée, par contre, varie selon les circonstances d'âge et de sexe : elle est très développée chez le fœtus constituant une grande partie du cortex. Après la naissance, elle se désagrège en partie, ses cellules dégénèrent : après les deux premières années, il n'en reste qu'une mince couche.

c) Chez la Souris, on rencontre aussi une réticulée fœtale qui persiste après la naissance, c'est la zone X de HOWARD-MILLER dont les caractères cytologiques diffèrent de ceux de la partie restante de la zone interne en réticulée proprement dite car elle est dépourvue de ces abondantes inclusions lipoides qui caractérisent les cellules corticales. Cette zone X dégénère et disparaît peu de temps après la naissance chez le mâle ; elle se conserve plus longtemps jusqu'à la première grossesse chez la femelle. Elle a toujours beaucoup intrigué les physiologistes. On admet actuellement qu'elle concourt à la sécrétion des androgènes.

Les données de l'histogénèse sur la sécrétion sont encore discutées à l'heure actuelle.

— *D'un côté* la théorie de l'évolution centripète des cellules corticales soutenues par CELESTINO DA COSTA (24) : il n'y aurait pas de différences qualitatives entre les cellules des diverses zones, mais des différences quantitatives. Les différences de zone à zone ne sont que des stades évolutifs et pour BENNETT, à ces stades évolutifs, correspondraient des états fonctionnels : la zone glomérulaire est un stade pré-sécrétoire ; la spongieuse, un stade sécrétoire ; la fasciculée interne, une zone post-sécrétoire (ses cellules ayant déjà cessé d'avoir une fonction active) ; la réticulée, une zone sénescence dont les cellules seraient en régression.

— *De l'autre*, l'importante théorie de VOTILA (VOTILA et VELICAN) qui conclut à la dualité du cortex, comprenant une portion centrale en grande partie transitoire, mais encore représentée dans la réticulée, plus ou moins à fonction androgène, et la portion définitive à signifi-

cation proprement corticale. En étudiant les surrénales dans des cas de virilisme, BROSTER et VINES ont décrit en 1933, la présence de certaines cellules situées dans la zone interne et caractérisées par la *fuchsinophilie*. Ces cellules à granulations seraient liées à la fonction androgène du cortex surrénal et feraient défaut chez le sujet normal.

Cette hypothèse n'est pas admise par tous les auteurs : VOTILA et CELESTINO DA COSTA pensent que ces cellules à granulations ne sont nullement spécifiques et les tiennent pour des cellules riches en mitochondries qui seraient sidérophiles avec certaines colorations.

On ne sait donc quel est le parallélisme entre l'histologie et la sécrétion. Certains auteurs vont plus loin puisqu'ils pensent que l'existence des sécrétions distinctes produites dans le cortex surrénal n'est pas non plus démontrée : « le fait que les produits extraits par les biochimistes possèdent des propriétés différentes et que l'on peut les grouper, grosso modo, en hormones minéralo-corticoïdes, glyco-corticoïdes et sexogènes ne prouve pas qu'il y ait production d'hormones indépendantes » et INGLE met en garde contre la tendance qui veut trop simplifier la physiologie du cortex surrénal.

Il faut donc être très prudent pour attribuer à telle ou telle zone du cortex surrénal une sécrétion hormonale distincte et définie et il faudra attendre de nombreuses observations pour confirmer les hypothèses.

CHAPITRE II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - Macroscopiquement

Les lésions sont de divers types :

— *L'hyperplasie simple* soit diffuse, soit localisée. Pour de nombreux auteurs qui admettent la dualité anatomique et fonctionnelle, l'hyperplasie de la réticulée donne le syndrome génital, celle de la fasciculée, le syndrome métabolique. Mais nous avons vu à quel point il fallait être prudent dans une telle interprétation.

— *L'adénome bénin* : petite tumeur arrondie, bien limitée. Il peut se greffer sur une hyperplasie simple. A la coupe il est de couleur rouge ou jaune. Il se rencontre rarement chez l'enfant.

— *Le carcinome de la surrénale ou corticosurrénalome*. Il ne devient jamais aussi volumineux que l'épithélioma de la surrénale. C'est en effet une tumeur sécrétante à marche rapide. Son poids ne dépasse jamais 400 grammes.

De constitution molle, il est richement vascularisé, avec des sillons qui partent de la capsule et sillonnent la glande, radiairement. Il présente des nappes hémorragiques et nécrotiques. D'abord encapsulé, il adhère rapidement aux tissus voisins : reins, veine cave inférieure et ganglions. Il lance très tôt des embols. Les métastases atteignent surtout le foie, le poumon, les os.

L'étude hormonale sur coupe de ces corticosurrénalomes a rarement été faite, on sait pourtant que la teneur en hormone des tumeurs est très basse par rapport aux quantités considérables déversées dans l'organisme et sécrétées dans les urines.

De même nous ne possédons guère de documents sur leur teneur en acide ascorbique, lipides ou cholestérol.

II - Microscopiquement

L'aspect est différent de celui de l'épithélioma (67). Il n'est pas question de grouper ces tumeurs en quatre types histologiques qui se développent chez l'adulte et ne sont pas sécrétantes :

- épithélioma typique ou trabéculaire;
- épithélioma atypique;
- épithélioma tubulo-papillaire;
- forme intermédiaire entre forme typique et forme atypique papillaire.

Il s'agit ici de tumeurs caractérisées :

a) Par la *malignité*, la structure trabéculaire est souvent respectée, mais les cellules sont de dimensions variables avec protoplasme éosinophile. La réaction trichrome de Masson y révèle souvent, à un fort grossissement, des granulations plus volumineuses et plus sombres (granulations de VINES, si on les admet).

Les noyaux sont ordinairement volumineux, arrondis, avec chromatine dispersée et dans l'ensemble fortement basophiles. Les anomalies morphologiques sont fréquentes : noyaux multi, bi ou trilobés.

Ils sont parfois deux dans la même cellule, signant une activité mitotique considérable et anarchique.

Enfin le nucléole est volumineux, pouvant contenir des graisses. On peut compléter les colorations par la réaction de Brachet et par la réaction de Mac Mannus (recherche du glycogène dans la nucléole).

b) *Par leur caractère sécrétoire* : les capillaires sinusoides sont découpés à l'intérieur de la tumeur, certains contiennent des cellules néoplasiques dans leur lumière. Ils sont toujours très nombreux et toutes les photos que nous avons pu observer révèlent l'intense vascularisation de la tumeur. Le protoplasme contient de nombreuses vacuoles avec lipides et cholestérol (coloration au Soudan III). Cet aspect histologique est constant : il diffère de celui donné pour les épithélioma de la cortico-surrénale.

Mais il est le même dans les différents tableaux cliniques: en effet il n'y a pas, à l'heure actuelle, de différence histologique entre un corticosurrénalome responsable d'un tableau de Cushing et celui responsable d'un virilisme.

D'après BROSTER et VINES (67) les cordons sont disposés sans orientation précise et ressemblent à une réticulée hypertrophiée alors que la

fasciculée est plus réduite. Les auteurs insistent sur l'abondance de cellules riches en grains fuchsinophiles.

GOORMAGHTICH lui aussi, insiste sur la présence dans ces tumeurs virilisantes d'îlots endocriniens de cellules présentant des amas sidérophiles et fuchsinophiles considérés comme des produits de **transformation des lipides**. Ces syndromes relèveraient de tumeurs corticales développées aux dépens de la corticale interne et de cellules riches en **granulations spéciales** dans lesquelles il serait séduisant de voir ce **substratum anatomique des tumeurs endocriniennes**.

C'est sans doute aller un peu loin dans l'interprétation d'images qui ne sont peut-être que des artefacts mais cette hypothèse a l'avantage de montrer que l'on recherche à étudier la sécrétion hormonale de la tumeur.

Actuellement l'unanimité de vue n'est pas faite et la sécrétion physiologique conserve des points obscurs... à plus forte raison la sécrétion pathologique.

CHAPITRE III

PHYSIOPATHOLOGIE

Avant d'entrer dans le détail de ces différents syndromes, nous croyons qu'il est utile de préciser les relations qui existent entre les troubles cliniques observés et les hypersécrétions des différentes hormones corticosurrénales.

I - Hypersécrétion d'hormones génitales

Il s'agit d'hormones mâles du type androstérone ou voisins. Elles agissent sur le développement des caractères sexuels secondaires : pilosité, verge, clitoris, mais n'ont aucune action, chez le garçon, sur le développement de la spermatogénèse; aussi les testicules restent-ils petits.

Elles s'opposent chez la femme au développement des sécrétions œstrogéniques, empêchant l'apparition des règles avant la puberté, ou les faisant disparaître après et par le développement du clitoris, donnant un aspect pseudo-hermaphrodite.

Il existe des cas exceptionnels dans lesquels la sécrétion œstrogénique de la surrénale, extrêmement faible à l'état normal, se développe de façon pathologique du fait d'une tumeur maligne.

En dehors de leur action sexuelle, ces hormones génitales exercent une action de synthèse protéique et comme telles provoquent :

- Un développement exagéré de la musculature;
- Une croissance rapide, donnant à ces malades un aspect de petit Hercule, mais qui n'est que transitoire car ces hormones hâtent la fusion épiphysaire donnant finalement une taille plus courte que la normale.

Cette hypersécrétion aura sa traduction biologique par l'élévation considérable du taux des 17 Cétostéroïdes excrétés dans l'urine; normalement le taux est le suivant :

- au-dessous de 5 ans, quelques traces,
- de 5 à 15 ans, élévation progressive avec augmentation parallèle des androgènes,
- à 15 ans 7 mgr. chez la femme, 8,5 chez l'homme.

Nous verrons que le fractionnement chimique de ces 17 Cétostéroïdes donne des arguments très forts en faveur de l'origine humorale ou simplement hyperplasique du syndrome. Normalement : 85 % ou fraction Alpha sont constitués par l'androstérone.

15 % ou fraction Béta précipitée par la digitonine sont constitués par l'iso-androstérone et le di-hydroandrostérone.

Il est classique de dire que les 17 Cétostéroïdes sont la forme ultime de dégradation des androgènes. On peut se demander en fait si ces métabolites représentent véritablement toute la fraction androgénique de l'organisme. Il semble en effet que, dans certains cas, tous les androgènes ne s'éliminent pas sous forme de 17 Cétostéroïdes : Dans la goutte et dans l'hypertension artérielle par exemple, on note une baisse des 17 Cétostéroïdes. De plus, par le laboratoire, par l'expérimentation avec la testostérone, on voit que l'activité androgénique n'est pas probablement mesurée par la détermination globale du taux des 17 Cétostéroïdes et que l'augmentation de ce chiffre ne correspond pas forcément à une hyperandrogénie.

Aussi TALBOT pense-t-il que les 17 Cétostéroïdes ne représentent pas tous les androgènes.

Il suppose d'autre part l'existence de deux sortes de précurseurs des 17 Cétostéroïdes :

— *Les premiers* seraient produits par des individus normaux et auraient des activités dermato-trophiques (poils).

— *Les seconds* vus chez les femmes atteintes de virilisme, seraient des corticostérone androgéniques capables de provoquer l'hypertrophie du clitoris, une pilosité à topographie masculine, une raucité de la voix et chez le garçon une macrogénitosomie précoce.

Certains précurseurs seraient-ils pseudoandrogènes tandis que d'autres auraient des activités réelles ?

II - Hypersécrétion d'hormones métaboliques

L'hormone protéino-glucidique détruit les protéines de l'organisme, ce qui explique l'atrophie musculaire, l'ostéoporose et les vergetures du Syndrome de Cushing.

Ces protéines détruites servent à la reconstruction au niveau du foie (toujours sous l'influence de la même hormone) d'hydrates de carbone expliquant l'hyperglycémie et les syndromes diabétiques ou paradiabétiques. Cet excès d'hydrates de carbone se transforme en partie, en graisses rendant ces malades obèses. La traduction biologique de l'existence d'hormone protéinoglucidique en excès consiste en une diminution considérable du nombre des éosinophiles circulants, un diabète partiellement insulino-résistant et surtout une augmentation des 11 oxycorticoostéroïdes. Leur dosage est sujet à erreurs; en effet, le taux varie suivant la diurèse, et suivant la méthode employée (technique de HEAD et de TALBOT). De plus 1 à 5% seulement des 11 oxycorticoostéroïdes est éliminé par les urines. Mais dans les cas de tumeurs, le taux des 11 oxycorticoostéroïdes augmente de façon relativement fidèle.

Ce schéma est une explication séduisante des troubles observés. Il se vérifie presque toujours mais pour montrer que le schéma est souvent faux en Médecine, signalons le cas extraordinaire de NEFF TICE, WALKER rapporté par TALBOT (92) : il s'agit d'une fillette se présentant avec une hypertrichose et un virilisme et chez qui l'intervention montre l'existence d'un phéochromocytome de la médullo-surrénale dont l'ablation guérit complètement la malade.

Enfin, il faut signaler que les syndromes dus à l'hypersecretion d'hormones corticosurrénales génitales se rencontrent souvent à l'état pur alors que ce fait est plus rare dans les syndromes dus à un excès d'hormones métaboliques. Dans ces cas il existe généralement une sécrétion plus ou moins marquée d'hormones génitales.

CHAPITRE IV

CLINIQUE

LES SYNDROMES DUS A L'HYPERSÉCRÉTION D'ANDROGÈNES SURRÉNAUX

Ces syndromes de pseudo-puberté ont été connus dès l'Antiquité : On a depuis longtemps fait mention de ces « enfants Hercule ». Ils naissent pratiquement toujours normaux, ce qui les différencie de ceux présentant une hyperplasie congénitale.

a) Chez le garçon

Nous rapporterons l'observation de MM. les Professeurs BERNHEIM, WERTHEIMER, les Docteurs GUINET, MORON, CARRON (11), qui illustre le syndrome adrénogénital à l'état pur :

OBSERVATION I

L... Pierre-Marie, né le 10 novembre 1948, entre à l'Hôpital le 28 novembre 1949 pour macrogénitomie.

A.H. : R.A.S. Deux sœurs de 5 et 3 ans en bonne santé. A.P. : né à terme, P. : 3,950, Accouchement normal. Actuellement 4 repas. Première dent à 9 mois. Premiers pas à 11 mois.

Dès la naissance, l'enfant a eu une courbe de poids toujours au-dessus de la normale, mais sans autre anomalie. A 8 mois, à l'occasion d'une coqueluche, l'enfant a été entièrement examiné par un médecin qui l'a trouvé en bon état. C'est vers l'âge de 9 mois que les organes génitaux ont commencé à augmenter de volume pour atteindre, en 3 mois, leur développement actuel. En même temps, les parents ont remarqué qu'il poussait des poils pubiens et que la voix de l'enfant se transformait, devenant rauque et plus grave.

A l'examen :

Enfant de 1 an; P. : 13 kg, 250; T. : 0 m. 82; circonférence crânienne : 52 cm. L'enfant est grand et musclé. Sa chevelure est abondante ainsi que les sourcils qui sont broussailloux. On est immédiatement frappé par

le développement anormal des organes génitaux qui rappellent ceux d'un enfant de 14 ans; verge : 5 cm.; gland : 7 cm. de circonférence; testicule : 2 cm. de diamètre. Il existe une prostate de la taille d'une grosse noisette. De plus il existe de longs poils dans la région pubienne, on n'en retrouve d'ailleurs pas dans les aisselles. L'enfant a 8 dents. En dehors de son développement statural et pondéral nettement anormal, son psychisme est celui d'un enfant du même âge. La voix est rauque, en pleine mue. L'aspect du larynx est celui d'un enfant de 7-8 ans (Docteur MOU-
NIER-KUHN).

La radiographie des membres montre une avance considérable de l'ossification. Le reste de l'examen ne montre rien d'anormal ni au cœur, ni aux poumons. La rate est sentie. La palpation minutieuse de l'abdomen ne permet pas de sentir de masse profonde. L'examen du système nerveux est négatif.

Examen ophtalmologique : Docteur ETIENNE.

Très difficile. Il semble que le segment temporal de la papille soit légèrement décoloré.

Ponction lombaire. Liquide clair, limpide, tension rachidienne normale, examen cyto-bactériologique normal à deux examens pratiqués à 15 jours d'intervalle.

B.W. négatif dans le L.C.R.

Glycémie : 1,10 gramme ‰.

Radiographie du crâne face et profil : ne montre rien.*

Encéphalographie (Docteur KOHLER) : Légère augmentation globale des ventricules avec visibilité du III^e ventricule. Injection de la corticalité très manifeste sur l'hémisphère droit et avec, en particulier, une zone injectée dans la région préfrontale. En somme, processus d'atrophie diffuse, mais avec* une localisation curieuse dans la région préfrontale droite.

Radiographies abdominales et injection d'uro-selectans montrent un abaissement considérable du rein droit; cette anomalie traduit la présence d'une tumeur à point de départ surrénal probable. On ne constate pas de zone calcifiée à l'intérieur de cette tumeur, sauf en un point où l'on trouve une petite zone triangulaire qui offre vaguement l'aspect d'une capsule surrénale.

Examen des urines : Pas de sucre;

Albumine 0,20 ‰;

Nombreux leucocytes non altérés, isolés, et en petits amas; quelques cellules de desquamation.

Dosage de F.S.H. : ni excès, ni insuffisance.

Dosage des 17 Cétostéroïdes neutres = 43,6 mgr. par 24 heures.

Ces résultats de laboratoire confirment le diagnostic clinique de tumeur de la cortico-surrénale et on demande l'exérèse.

1. — *Intervention*.

Le 6 janvier 1950. A.G., intubation.

Incision de la 12^e côte dont on a réséqué les 2/3 antérieurs.

Le péritoine étant étalé à la surface de la tumeur, une moucheture est faite qui est aveuglée par un point de catgut. On agrandit l'incision en arrière en réséquant un fragment supplémentaire de côte. La tumeur comble entièrement la fosse lombaire droite depuis le diaphragme jusqu'au pôle supérieur du rein. On libère d'abord les adhérences avec le pôle rénal qui sont très vasculaires. Puis on s'efforce de libérer la circonférence de la tumeur. Mais le volume est tel (grosueur d'un pamplemousse) qu'elle ne peut être extirpée par l'incision opératoire. On est obligé de l'inciser et d'en évacuer une partie pour pouvoir la luxer. Cette manœuvre faite, on peut extérioriser la tumeur et mettre une pince sur le pédicule qui est surtout veineux.

Les suites opératoires furent rapidement troublées par des incidents dramatiques : pâleur, tachycardie, baisse de la T.A. qui de 9 après l'intervention tombe rapidement à 8,7 et 3,5. Ce jour-là, la température monte à 41°5 et l'enfant mourut dans le collapsus.

2. — *Examen histologique de la tumeur* (Docteur GUINET).

Une quinzaine de fragments ont été étudiés qui tous révèlent la même structure. Les cellules sont ordonnées en travées plus ou moins bien dessinées, épaisses, le plus souvent de 5-6 éléments. En certains points, la trabéculatation mal visible donne l'impression d'une nappe cellulaire diffuse.

Les cellules sont de volume variable à protoplasme diffusément éosinophile; certaines, assez rares, contiennent des vacuoles adipeuses.

Les noyaux sont de toutes dimensions, nettement basophiles et lorsqu'ils ne le sont pas, on rencontre, surtout à leur intérieur, un volumineux nucléole et dans ce cas la chromatine est plutôt dispersée.

Certaines cellules contiennent des granulations fuchsinophiles, cette tumeur est creusée de nombreux sinusoides et on peut trouver des cellules néoplasiques à leur intérieur. Il existe des plages complètement hémorragiques.

La stroma-réaction est grêle et n'existe qu'à titre de système de soutien.

Par endroits, en particulier le long des lames porte-vaisseaux, elle tend à s'épaissir et on y rencontre alors des fibroblastes et des éléments d'aspect lymphocytaire.

Le diagnostic est celui d'un corticosurrénalome malin à structure trabéculaire.

Cette description est typique. Elle ressemble en tous points à celle de nombreux auteurs.

Les parents sont d'habitude frappés par un développement exagéré de la verge et l'apparition de pilosité précoce, quelquefois au 2^e ou 3^e mois de la vie, ainsi que par une croissance trop rapide. La verge peut atteindre 8 à 10 cm. est capable d'érection et même d'éjaculation, mais on est surpris de constater en les palpant, *la disproportion des testicules qui, au point capital, restent normaux et conservent une*

taille infantile. La biopsie pratiquée montre du reste l'absence de spermatogénèse.

La pilosité apparaît d'abord pubienne, puis axillaire. Elle gagne ensuite la face.

La voix mue, devient grave (l'examen O.R.L. montre un larynx d'adulte). Mais pour les auteurs américains, MARKS et THOMAS, ce signe est tardif.

Le poids et la taille s'élèvent rapidement pour être au bout de quelques mois de plusieurs années en avance sur l'âge réel; l'avance de l'ossification est aisément mise en évidence par une radiographie du poignet.

La musculature est très importante et la force se développe en conséquence.

RAMBERT rapporte l'observation de ROLLSTON : un enfant de 3 ans mesurant 1 m. 37, pesant 23 kg. peut porter un homme de 70 kg.

L'intelligence avec quelques variantes est celle de l'âge réel. Il existe souvent des modifications du caractère qui devient agressif très irritable; le désir sexuel est vif, l'onanisme habituel.

Il est rare que l'examen clinique permette la palpation de la tumeur. D'autres moyens d'investigation sont nécessaires pour la déceler, comme nous le verrons plus loin.

Elle peut donner des métastases assez rapidement qui assombrissent le pronostic post-opératoire. L'intervention elle-même, donnerait en Amérique, des guérisons dans 50 % des cas.

b) Chez la fille

I - Avant la puberté

Nous apportons sur l'observation d'une malade de 6 ans 1/2 envoyée dans le service pour « pilosité pubienne avec hypertrophie clitoridienne ».

OBSERVATION II (10)

K... Irène, 6 ans 1/2.

Antécédents héréditaires et collatéraux :

R.A.S. Deux sœurs en bonne santé.

Antécédents personnels :

Il y a un an, soit à l'âge de 5 ans, apparition d'une pilosité pubienne et d'une hypertrophie clitoridienne.

Depuis 6 mois on note en plus :

- des céphalées frontales, tenaces, fréquentes;
- un changement de caractère avec mouvements d'humeur;
- une frilosité anormale;
- mais il n'y a pas de baisse de l'intelligence, et l'enfant travaille bien à l'école.

A l'entrée :

Enfant apyrétique; poids 21 kg. 700; taille 1 m. 17 (staturogramme normal.

Examen clinique : on ne note pas de signes de croissance exagérée, mais des signes de virilisme.

- pilosité pubienne importante;
- pigmentation vulvaire;
- hypertrophie clitoridienne;
- il n'y a ni gonflement des seins, ni pilosité axillaire;

Par ailleurs, pas de signes évoquant le S. de Cushing :

- pas d'obésité, la face n'est pas bouffie;
- la T.A. est normale, 11,5/5;
- la voix est normale. L'examen O.R.L. (Dr LENES) montre des cordes vocales normales pour l'âge et le sexe de l'enfant.

— Les examens pulmonaire et neurologique (Dr KOHLER) sont normaux.

— Mais l'examen abdominal révèle une tuméfaction importante de l'hypocondre gauche, arrondie, lisse, sans bord tranchant antérieur, ne donnant pas de contact lombaire, qui fait discuter le diagnostic d'un rein déplacé en avant par une tumeur postérieure (Pr BERNHEIM).

Examens de Laboratoire :

— *Sang :* hyperglycémie provoquée, augmentation de l'aire du triangle, avec glycémie à jeun à 1 gr. 17

à 1 h. à 1 gr. 70

à 2 h. à 1 gr. 13

à 3 h. à 1 gr. 33.

F.S.H. taux égal à 6 unités souris par 24 heures.

— *Urines :* ni sucre, ni albumine.

17 Cétostéroïdes : 250 mgr.

Réaction de Patterson : + + +.

Fraction bêta très dominante.

Glycuronides totaux : 440 mgr. par 24 heures.

Prégnandiol : 13 mgr. par 24 heures.

Œstrogènes : 96 gamma par 24 heures.

11 oxy-corticostéroïdes : 4,80 mgr. technique de Heard.

Examens spéciaux :

— Test de Thorn : diminution de 75 % des éosino. circulants; acide urique passe de 100 mgr. à 635 mgr.

— Radiographie thoracique simple : R.A.S.

— Rétropneumopéritoine combiné avec l'urographie I.V. : Il est très en faveur d'une tumeur surrénale gauche, bien que l'on n'ait pas décollé

le péritoine de ce côté. Le rein gauche est très abaissé. L'absence de décollement par l'air fait suspecter une adhérence diaphragmatique de la tumeur. La surrénale opposée est bien vue, d'aspect normal.

Cette enfant présente un virilisme dû à une tumeur maligne de la cortico-surrénale gauche avec une hypersécrétion des 17 Cétostéroïdes à 230 mgr. par 24 heures avec prédominance de la fraction bêta. Il existe une hypersécrétion de l'hormone protéino-glucidique, signée par :

- les troubles de l'hyperglycémie,
 - la résistance à l'insuline,
 - le taux des 11 Cétostéroïdes à 3 fois la dose normale,
- mais il n'y a pas d'hypersécrétion de DOCA,
- T.A. normale,
 - le K. est très peu abaissé — (à 180 mgr. par %),
 - le frottis vaginal n'est malheureusement pas pratiqué.

Traitement préopératoire.

On appliquera la technique que WILKINS a bien voulu nous adresser sur la demande du Docteur FRANÇOIS. Il en sera question plus loin, au chapitre « Traitement ».

Intervention (Professeur WERTHEIMER), le 4 février 1953.

Incision parallèle à la 12^e côte G. On trouve un grand dorsal hypertrophié, de dimensions inhabituelles. Ouverture de la loge rénale. On abaisse le pôle supérieur du rein. On découvre alors la tumeur qui est volumineuse, très médiane, de coloration bleutée, de contours réguliers. La libération en arrière et au niveau du pôle supérieur est relativement facile, elle devient difficile en dedans, la tumeur ne pouvant être extériorisée. On l'élève extracapsulairement en arrière, intracapsulairement en dedans. On repère ensuite ce qui reste de la capsule et on peut alors faire une hémotomie systématique et enlever la partie capsulaire restante.

Dans le champ opératoire, on découvre toute la moitié gauche du pancréas, le pédicule splénique et le pédicule rénal. On aperçoit quelques débris de surrénale normale. On laisse une mèche dans le lit de la tumeur, un drain dans la loge rénale. Fermeture de la paroi.

Poids de la tumeur : 305 grammes.

Suites post-opératoires :

Le soir de l'intervention et le lendemain l'état général est bon, la T.A. qui n'avait d'ailleurs pas varié pendant l'intervention se maintient entre 9 et 10; le pouls est bien frappé; la température passe de 38°5 à 39° le lendemain de l'intervention.

Mais le 3^e jour (53^e heure), apparaît une hyperthermie à 41°, que ni la glace ni la quinine, ni les enveloppements et lavements froids n'arrêtent. On pratique alors une injection intramusculaire de 4560 R.P. et une injection intraveineuse de novocaïne de 5 cm³ à 1 %. Immédiatement après on note une amélioration spectaculaire avec chute rapide de la température, tombant à 37° en 2 heures. La T.A. qui, au moment de l'hyperthermie était tombée à 6,5, remonte progressivement pour atteindre 8,5 au 5^e jour.

Le ionogramme n'a jamais été très perturbé.

L'amélioration persiste dès ce moment pendant 13 jours. A ce moment, après un test de Thorn, qui montre une chute de 60 % éosino, et révèle

le fonctionnement normal de la surrénale opposée, on arrête le traitement post-opératoire à la cortisone.

Anatomie pathologique (Docteur GUINET) :

Sur la coloration hématine éosine, structure trabéculaire avec des cellules de dimensions variables au protoplasme bien coloré par l'éosine.

Les noyaux sont ordinairement volumineux, bien arrondis avec chromatine dispersée et dans l'ensemble assez fortement basophiles.

Les anomalies sont fréquentes, portant soit sur l'aspect général noyaux bi ou multilobés, soit sur les affinités tinctoriales, le plus souvent dans le sens d'une intense basophilie; soit sur le nombre des noyaux qui peuvent se rencontrer à plusieurs dans la même cellule.

On note souvent de volumineux nucléoles. Présence de mitoses.

Par ailleurs capillaires sinusoides découpés à l'intérieur de la tumeur. Zones de nécrose, faible réaction du stroma.

Réaction trichrome de Masson : la plupart des cellules ont un protoplasma grenu bien coloré à l'intérieur duquel au gros grossissement, on distingue des granulations plus volumineuses et plus sombres.

Réaction de Brachet : Elle montre la pauvreté du cytoplasme en acide ribonucléique, mais coloration intense du nucléole. Au Soudan, de très rares nucléoles contiennent des graisses.

Réaction de Mac Mannus : Pas de Glycogène dans la nucléole.

Nouveaux examens :

17 Cétostéroïdes : sous l'effet de la cortisone préopératoire, les 17 Cétostéroïdes étaient tombés de 230 mgr. à 150 mgr., puis à 72 mgr. Cette chute des 17 Cétostéroïdes, sous l'influence de la cortisone, semble indiquer que l'on ne peut, comme le veut WILKINS, faire de cette chute un test valable pour différencier l'hyperplasie simple de la surrénale dans laquelle cette chute est constante et la tumeur; dans ce dernier cas, le taux d'excrétion des 17 Cétostéroïdes ne devrait pas être modifié par les injections de cortisone.

Le lendemain de l'exérèse chirurgicale, leur taux est de 12 mgr. 3; ils se maintiennent maintenant aux environs de 2 mgr.

La réaction de Patterson est devenue négative le lendemain de l'opération. Les glycuronides totaux ont disparu.

Prégnandiol : Sous l'influence de la cortisone, leur taux est tombé à 5 mgr., puis après l'opération le taux est de 0 mgr. 25 en moyenne par jour.

Le clitoris a un peu diminué de taille, mais les poils pubiens ont repoussé, quoique de façon moins importante. On détermine régulièrement l'excrétion des 17 Cétostéroïde et des glycuronides totaux pour dépister l'apparition de métastases malheureusement toujours possibles.

Deux mois après :

Les examens de laboratoire sont normaux.

Une nouvelle courbe d'hyperglycémie montre un retour à la normale.

Glycémie à jeun : 0,96 gramme ‰.

1/4 h. : 0,42 gramme ‰.

1/2 h. : 0,42 gramme ‰.

1 h. : 0,65 gramme ‰.

2 h. : 0,92 gramme ‰.

Quatre mois après :

Les examens de laboratoire sont normaux.

Pas de métastases visibles radiologiquement.

Poids normal.

La taille du clitoris n'a pas sensiblement diminué.

Les poils pubiens signent toujours un virilisme accentué. Il semble qu'ils soient moins nombreux, mais leur taille est toujours de 2 cm. environ. Il n'y a donc pas eu, à l'heure actuelle, de régression nette des signes de virilisme.

Chez toutes les fillettes atteintes de la même affection, un tableau similaire est observé.

C'est le développement du clitoris qui, ici, en général, est le premier signe de virilisme.

Le clitoris peut atteindre les dimensions d'un pénis d'enfant. Les sécrétions vaginales sont augmentées mais sur le frottis il n'existe aucun signe d'activité œstrogénique.

La pilosité se développe avec une topographie semblable à celle des garçons atteints de la même affection.

La croissance est en général exagérée, mais la musculature n'est en général pas aussi développée. La voix devient rauque, des modifications caractérielles se produisent, l'intelligence est puérile.

Pour W REILLY (86), il existe un trépied caractéristique constitué par : virilisme pileux, voix masculine, clitoris hypertrophié. En fait ici, la voix masculine n'existe pas.

Si toutes ces manifestations sont dues à une hyperplasie, les fillettes se développent, mais les seins ne poussent pas, les règles n'apparaissent pas, les organes génitaux demeurent en principe infantiles : ce sont les pseudo-hermaphrodites avec comportement de garçon, un caractère violent et volontaire; de véritables désordres mentaux ont même été signalés (MANDE, LAINE, TURPIN). Cependant RAMBERT cite les 17 cas réunis par HAIN avec puberté normale: développement des seins, apparition de la menstruation. TALBOT relate, de son côté, quelques rares cas de fonctions sexuelles normales et même un cas de grossesse avec tumeur carcinomateuse de la surrénale.

2 - Après la puberté

La masculinisation n'est jamais aussi nette. Les règles sont diminuées d'importance, s'espacent, deviennent irrégulières et finissent par disparaître. Les seins s'atrophient. La pilosité se développe suivant le type masculin, atteignant la face et le corps. Il ne nous a pas été donné d'observer personnellement une malade caractéristique. Mais les observations sont nombreuses (Gilbert DREYFUS, ZARA (41), cas d'une jeune fille de 22 ans et DREYFUS, REBOUL, ZARA, cas d'une fillette de 14 ans).

c) Autres manifestations dues à l'hypersécrétion d'androgènes : Hypertrichose

A côté de ces syndromes bien individualisés de pseudo-puberté précoce, on peut observer des manifestations d'origine cortico-surrénalienne certaine, avec un taux de 17 Cétostéroïdes élevé. Nous n'en voulons pour preuve que l'observation suivante d'hypertrichose avec taux des 17 Cétostéroïdes à 5 mgr. chez un enfant de 3 ans.

OBSERVATION III (10)

F... André, âgé de 3 ans, est envoyé dans le Service de M. le Professeur BERNHEIM pour hirsutisme.

Au point de vue antécédent, il n'existe rien de spécial; les autres membres de la famille, aux dires des parents ne présentent pas de pilosité exagérée. Tout au plus peut-on remarquer que cet enfant n'est venu qu'après 14 ans de mariage (la mère a alors 41 ans).

Son développement fut normal jusqu'au mois de mai 1952. A cette époque, après chaque injection de vaccin antidiphtérique, il fit une grosse angine à points blancs et depuis lors, présenterait quelques troubles digestifs et mangerait mal. Il serait devenu capricieux et présenterait, par périodes, des épisodes de polydypsie. Surtout depuis cette date est apparue une pilosité généralisée sur le visage, les épaules, le thorax, qui ne fait que s'accroître.

A l'entrée :

On se trouve en présence d'un enfant en excellent état général pesant 14 kg. 800, mesurant 96 cm. A l'examen, on est d'emblée frappé par l'existence d'une pilosité noire, assez fournie, soyeuse (les poils sont assez longs : 2 cm. environ) surtout importante sur la figure, les omoplates, les membres supérieurs, respectant les régions axillaire, inguinale et pubienne, n'ayant donc pas une topographie génitale.

L'examen clinique est entièrement négatif, en dehors d'une cryptorchidie gauche; les testicules, la verge sont de dimensions normales. La radiographie du crâne, l'examen oculaire n'apportent aucun renseignement. L'enfant ne présente pas de soif exagérée au cours de son séjour

dans le service. La diurèse est normale. La glycémie à jeun est de 1,10. On ne peut faire d'hyperglycémie provoquée, l'enfant ne pouvant rester suffisamment longtemps dans le service. Il n'y a pas de F.S.H. dans les urines.

Par contre le taux des 17 Cétostéroïdes est anormalement élevé : 4 mgr. 75 par 24 heures à deux examens successifs.

Le test de Thorn à l'A.C.T.H. montre une chute des éosinophiles circulants de 50 %. Avant le test, chiffre normal à 320.

Entin l'urographie et le rétropneumopéritoine montrent des surrénales d'aspect et de volume normal.

Nous n'avons pas pratiqué d'électroencéphalographie ni d'encéphalographie.

L'hypertrichose avec la topographie que présentait cet enfant est une chose classique, mais elle ne s'accompagne pas d'élévation des 17 Cétostéroïdes. C'est un phénomène héréditaire, familial, sans aucun caractère endocrinien. On ne peut admettre d'autre part une relation entre cette pilosité de développement rapide et exagérée non familiale et le taux élevé d'excrétion des 17 Cétostéroïdes (On sait en effet que les androgènes surrénaux tiennent entièrement sous leur dépendance la pilosité des organes sexuels de la femme et en partie seulement celle de l'homme).

Deux hypothèses s'offrent donc à nous :

— ou les 17 Cétostéroïdes pour en revenir aux suppositions de TALBOT ne reflètent pas fidèlement la sécrétion de toutes les hormones androgéniques ;

— ou ce sujet a fait lors de ses vaccinations un épisode encéphalitique (signé par l'anorexie, les troubles caractériels ; la polydypsie) ayant provoqué par un mécanisme infundibulo pituito surrénalien une hypersécrétion d'androgènes signée par l'élévation du taux des 17 Cétostéroïdes et par ailleurs une hypertrichose sans relation directe avec les androgènes.

WILKINS relate de même chez des petites filles, à 4-5 ans, l'apparition d'une pilosité pubienne et axillaire. Mais le clitoris ne se développe pas. Il n'existe pas de signes de virilisme, pas de signes d'activité oestrogénique (les seins et les lèvres ne sont pas développés, le frottis vaginal est normal), seuls les 17 Cétostéroïdes sont élevés entre 3 et 6 mgr. par 24 heures. Ceci est dû à une élaboration prématurée d'androgènes surrénaux se rencontrant avant le début de la stimulation hypophysaire de l'activité ovarienne.

Après quelques années, ces enfants font une puberté normale.



FIG. 1. — Macrogénitossomie précoce chez un garçon d'un an par tumeur cortico-surrénale; comparaison avec un enfant normal du même âge (obs. I)



FIG. 2. — Virilisme chez une fillette de 6 ans par tumeur cortico-surrénale (obs. II).



FIG. 3 — Syndrome de Cushing chez une petite fille de 17 mois (observation IV)



FIG. 4 — MÊME ENFANT
18 MOIS, CONSÉQUENCE DU
SYNDROME CUSHINGIEN
OBSERVATION IV

II - LES SYNDROMES DUS A L'HYPERSECRÉTION D'HORMONE MÉTABOLIQUE CORTICO-SURRÉNALE

Lointaine est déjà l'époque où CUSHING attribuait les signes groupés dans le syndrome qui porte son nom à un adénome hypophysaire. Lui-même a remanié son opinion et on sait quelle est la fréquence d'une tumeur cortico-surrénale à l'origine de ce tableau clinique.

Le syndrome métabolique peut exister à l'état pur : malades de CAHILL-SADE et NEIMANN (23) ; Malades de WILKINS. Nous avons pu observer chez une fillette de 18 mois un syndrome de Cushing à peu près pur.

Nous remercions le professeur WERTHEIMER qui nous a permis de rapporter cette observation.

OBSERVATION IV (10)

Claude D..., née le 14 mai 1951.

Rien à signaler dans les antécédents.

Pas de cas analogues dans la famille, ni d'obésité.

Il s'agit d'un premier enfant. La grossesse de la mère fut normale, de même que l'accouchement.

L'enfant crie tout de suite et pèse 2 kg. 900.

Dès la naissance, la mère remarque que l'enfant était très velue et présentait une pilosité anormale de la région sus-pubienne. Son clitoris était alors à ses dires, anormalement développé, mais le médecin ne sembla pas s'en inquiéter et tranquillisa la mère.

Le timbre de la voix était normal.

Par ailleurs l'enfant semblait se développer de façon semblable à celle des autres enfants : 1 dent à 8 mois, se tient debout à 14 mois.

Cependant la mère fut toujours frappée par son robuste appétit et par sa prise de poids excessive : 9 kg. à 6 mois, 12 kg. à 1 an.

Elle ne remarqua jamais aucun trouble digestif : diarrhée, vomissement en particulier. A partir de 1 an, de nouvelles modifications survinrent progressivement : développement de la pilosité, avec triangle pubien marqué, quelques poils axillaires, fin duvet sur tout le corps, apparition d'acné sur la figure. Le clitoris se développe à nouveau. La voix devient rauque et grave. Pas de métrorragies ni de gynécomastie.

A l'entrée (octobre 1952) :

Cette enfant se présente essentiellement comme un syndrome de Cushing. Elle est obèse, pèse 15 kg. 200, mais sa taille est à peu près normale (78 cm.). L'âge osseux est normal (radiographie du poignet), pas d'ostéoporose.

Elle n'a pas d'hypertrophie musculaire, mais présente une obésité facio-tronculaire.

Il n'existe pas de vergetures, sa figure rougeoyante est couverte d'acné.

Il faut remarquer que le tableau de Cushing n'est pas pur et que des signes de syndrome adrénogénital sont associés : l'hypertrichose avec triangle pubien, la pilosité axillaire, le développement du clitoris long de 2 cm., les orifices vaginaux et urétraux séparés, la présence de sécrétions vaginales importantes en sont la preuve.

A la palpation abdominale, on sent dans l'hypochondre droit une tumeur mobile, arrondie, donnant le contact lombaire et que l'on pourrait prendre pour une tumeur rénale tellement elle est importante.

Pas d'hypertrophie cardiaque : T.A. = 11/6.

Pas de signes de néphrite.

Numération : 6.900.000 G.R. — 8.000 G.B.

Examens pratiqués :

Hypersécrétion d'hormone protéino-glucidique :

11 oxycortico-stéroïdes : 12 mgr. 6 par 24 heures.

Eéosinophiles circulants : 26.

Azotémie = 0,10.

Glycémie à jeun : 1,40 ‰.

Pas de modification de la glycémie à jeun après injection de 2 unités d'insuline par voie intra-veineuse.

Hypersécrétion d'hormone androgenoprotidique :

17 Cétostéroïdes = 110 mgr.

135 mgr.

240 mgr. en 24 heures.

La fraction bêta était particulièrement élevée = 205 mgr. par 24 h., sur 240 mgr.

Le test de Patterson est très positif, indice de la tumeur.

Dosage de Prégnaandiol : 7 mgr. 3 par 24 heures.

F.S.H. : taux inférieur à 6 unités Souris.

Le ionogramme montre une baisse du potassium à 178 mgr.

Examen ophtalmologique : R.A.S.

Examen O.R.L. : larynx d'environ 3 ans.

Rétropneumopéritoine : A droite on note une grosse masse arrondie du volume d'une pomme à contours bien limités, cerclée sur tout son pourtour d'une mince couche d'air qui semble en particulier bien isolée de l'image des gros vaisseaux sur son bord interne.

Le rein droit volumineux est mal formé, considérablement abaissé, semble avoir subi une rotation de dehors en dedans autour du pédicule rénal de telle sorte que son pôle inférieur déborde la ligne médiane à gauche.

Le rein gauche est de forme et de situation normales. Contrairement à ce que l'on voit d'ordinaire, l'air n'a pas dessiné de façon nette l'espace surrénalien gauche, ce qui ne signifie pas qu'il n'existe pas de surrénale gauche, mais plus vraisemblablement des adhérences dans cette région.

En somme la tumeur surrénale D. est responsable de ce syndrome de Cushing.

Compte rendu opératoire :

Incision sur la 11^e côte droite que l'on résèque partiellement — petite moucheture du cul-de-sac pleural — suture.

Le volume de la tumeur refoule fortement le côlon droit. Ouverture de l'espace rétropéritonéal : la tumeur est volumineuse, de la dimension d'une tête d'enfant. Elle pèse 270 gr. Sa paroi est sillonnée de nombreuses veines dilatées.

En raison de son volume, on ne peut l'extérioriser en totalité. On la sépare du rein qui est gros. Le pôle supérieur est fragmenté. Elle adhère à la face inférieure du foie et à la paroi.

L'exérèse est complète.

Préparation préopératoire : La veille au soir, la malade reçoit 10 cm³ de cortine intramusculaire, et une heure avant l'opération, une perfusion intraveineuse de 250 cm³ de sérum physiologique avec 10 cm³ de cortine. On pratique alors une injection intramusculaire de gardénal sodique : 0 gr. 04.

Au cours de l'intervention, on commence une perfusion de 300 cm³ de sang et immédiatement après l'ablation de la tumeur, on injecte 10 cm³ de cortine par voie intraveineuse, ce qui a pour effet de faire remonter la T.A. tombée passagèrement à 5, jusqu'au chiffre normal de 10.

La perfusion de sang sera suivie d'une perfusion de 500 cm³ de sérum glucosé isotonique à 5 % contenant 20 cm³ de cortine.

La tension artérielle est prise régulièrement tous les quarts l'heure pour parer à toute chute tensionnelle.

Vers 16 heures, la température monte à 40°. La tension artérielle tombe à 7, on injecte 2 cm³ de cortine.

Vers 18 heures, nouvelle amorce de chute. On refait 2 cm³ de cortine et 20 mgr. de cortisone.

La température se maintient à 39° puis recommence son ascension. Aucune thérapeutique symptomatique (quinine, glace, enveloppements et lavements froids, novocaïne) n'arrive à la faire tomber.

La petite malade meurt à 3 heures le lendemain matin en hyperthermie, à 42°3 en proie à une cyanose intense.

Anatomie pathologique (Docteur GUINET) :

Les différents fragments examinés montrent une structure uniforme, trabéculaire. Les cellules sont volumineuses à cytoplasme grenu, éosinophile ou clair. Les noyaux sont, de plus, caractéristiques par de nombreuses anomalies qu'ils présentent.

Les dimensions sont variables et en général très importantes. Elles révèlent les aspects les plus différents : bosselés, encochés, semi-lunaires. Les artnités tinctoriales diffèrent d'un noyau à l'autre, mais dans l'ensemble ceux-ci sont très basophiles.

On est frappé par l'abondance et l'importance des nucléoles.

Parfois, au contraire, on note dans le noyau un gros amas arrondi fortement basophile que l'on pourrait interpréter soit comme un amas chromatinien, soit comme un stade de début du nucléole. Enfin les mitoses sont fréquentes, très atypiques. Il peut exister plusieurs noyaux dans la même cellule.

Trame conjonctive peu importante. Nombreux vaisseaux, parfois creusés à même dans la tumeur et contenant des cellules surrénales.

Zones nécrosées.

Trichrome de Masson :

Les cellules apparaissent avec un protoplasme inégalement coloré, soit d'apparence très clair, soit parsemé de petites vacuoles, soit d'aspect grenu et bien coloré par la fuchsine.

Réaction de Brachet : Présence dans le cytoplasme d'acide ribonucléinique. Les nucléoles ne sont pas colorés. Présence dans les noyaux parfois d'une coloration rouge répondant soit à l'acide thymonucléinique, soit à l'acide ribonucléinique.

Diagnostic : Corticosurrénalome malin.

Ce qui frappe, avant tout dans l'histoire de ces malades, c'est l'existence d'une obésité revêtant des caractères spéciaux.

Elle prédomine sur la face, le tronc, respecte les membres. A ce point T.-M. MARCKS et J.-M. THOMAS (65) pensaient sur la seule répartition de cette obésité pouvoir faire un diagnostic étiologique. Mais ces recherches n'ont pas amené de résultats précis et les auteurs ont trouvé des tumeurs surrénales chez des malades chez lesquels la distribution de l'obésité pouvait faire penser à une dystrophie adiposogénitale, obésité d'origine pinéale.

Quoiqu'il en soit, cette obésité est très marquée, revêt le type Buffalo. Le faciès est rond, rougeaud, séborrhéique. C'est la face de « lune » des Américains. Les yeux sont noyés dans la graisse, la peau est sèche, rugueuse, s'infecte facilement. La plupart des enfants cités récemment dans la littérature américaine présentent des complications infectieuses cutanées difficiles à guérir.

Il existe de façon constante des vergetures rouges pourpres avec une peau gaufrée, autour des seins, des hanches et sur les cuisses. Elles sont différentes des stries rouges ou blanches de l'obésité simple. Il n'y a pas de développement musculaire. Les chairs sont molles.

Autre symptôme : la stature est inférieure à la normale, ceci est explicable par la catabolisme protéique. La destruction osseuse est apparente : l'ostéoporose est visible sur les radiographies du sque-

lette touchant avec prédilection le crâne, les côtes, la colonne vertébrale où l'on constate des plages diffuses de décalcification; les vertèbres peuvent prendre un aspect biconcave, se tasser. Ainsi se crée une cyphose expliquant les douleurs dorsales dont se plaignent les plus grands de ces malades.

A ce tableau clinique correspond un syndrome biologique pur signant l'hypersécrétion d'hormone protéine glucidique que l'on recherche par l'élévation dans les urines du taux des 11 oxycorticostéroïdes.

La destruction protéique est signée par la chute des éosinophiles circulants, l'élévation du rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{créatinine}}$, une azotémie basse.

La neoglycogénèse est objectivée par la glycosurie présente dans un quart des cas, une glycémie à jeun élevée avec courbe d'hyperglycémie provoquée du type diabétique et résistance à l'insuline.

Pratiquement, quoique les effets de l'hormone protéino-glucidique l'emportent sur ceux de l'hormone androgéno-protidique, la plupart des malades ont une activité androgénique accrue. Presque toujours, un syndrome adrénogénital plus ou moins important est présent avec développement du clitoris et de la verge (n'atteignant cependant jamais les dimensions de celles du syndrome adrénogénital pur) apparition de la pilosité, inhibition du développement des seins et du vagin, arrêt des règles après la puberté et élévation du taux des 17 Cétostéroïdes.

A ce sujet, il faut rappeler l'existence de ces symptômes dans l'observation que nous relatons. Bien plus : la pilosité accrue de la région suspubienne et l'hypertrophie clitoridienne existaient dès la naissance. Nous avons vu par l'examen de la pièce, qu'il ne s'agissait pas d'une lésion surrénalienne congénitale, mais bien d'un cortico-surrénalome. Il est donc logique d'admettre le développement de la tumeur pendant la vie fœtale, ce qui semble rare et d'un certain intérêt.

Enfin, la sécrétion exagérée de DOCA est la cause des œdèmes et surtout de l'hypertension. En effet, si la T.A. n'a été trouvée qu'à 11.6 chez notre malade, l'hypertension artérielle plus marquée est fréquente, dans le cas de CAUSSADE et NEIMANN (23), la tension artérielle est à 12.8/8 chez un nourrisson de 10 mois, mais dans ce cas il existait des signes d'altération rénale. Dans un cas relaté par J.-M. THOMAS (65), la tension artérielle a été trouvée à 24.6/14.5 il ne s'agissait

pas d'un phéochromocytome). Il faut signaler que cette tension artérielle élevée est la source de complications per et post-opératoires et assombrit de ce fait le pronostic.

L'avenir de ces malades est sombre. Avant 10 ans quand la tumeur est très souvent en cause, l'intervention est la seule chance de survie. Mais le danger se trouve dans les suites opératoires et dans les métastases osseuses et pulmonaires.

III - HYPERCORTICISME FONCTIONNEL SYNDROME PARA-CUSHING

WRIGHT [102, 103, 104] a attiré récemment l'attention sur ces tableaux qui réunissent cliniquement les principaux signes de Cushing avec obésité et vergetures. Chez ces sujets les examens pratiqués se sont révélés souvent normaux :

Dans 66 cas les auteurs ont trouvé un tableau d'hypercorticisme associé

— dans 2/3 des cas à une augmentation des 11 oxycorticostéroïdes et 17 Cétostéroïdes;

— dans 1/3 des cas à des examens normaux.

Les circonstances d'apparition (à la puberté ou après une maladie infectieuse), les rétropneumopéritonéales normales, l'évolution vers la stabilisation, puis vers la guérison sont des arguments en faveur de l'origine purement fonctionnelle de ces états.

Nous voulons publier ici une observation qui illustre ces syndromes.

OBSERVATION V

L.V., âgée de 10 ans. Dans les antécédents héréditaires on note une grand-mère paternelle obèse (mais il n'y a pas de diabétique dans la famille).

L'enfant s'est mise à grossir il y a 3 ans, à la suite d'une primo-infection tuberculeuse ayant nécessité un séjour dans un préventorium. Ses parents lui ont fait suivre un régime sévère supprimant pain et féculents, mais cela n'a pas modifié sa courbe de poids ascendante. Elle boit très peu, a toujours faim, n'est pas réglée et n'a pas de signes pré-pubertaires. Elle se plaint de céphalées et de troubles visuels.

A l'entrée, on se trouve devant une fillette de 10 ans présentant une obésité importante (44 kg. pour une taille de 135 cm.) à prédominance

facio-tronculaire, respectant les membres. La taille du clitoris est normale. Il n'y a pas de poils pubiens ou axillaires, mais tout le corps est couvert d'un fin duvet, surtout sur les bras, le dos et les jambes. La T.A. est normale : 9,5/6.

Eramen :

La radiographie du crâne montre un aspect un peu verrouillé avec quelques empreintes à la limite du normal et du pathologique, mais l'examen du F.O. et l'E.E.G. sont normaux. Pas de modification du champ visuel. Le nombre des éosinophiles circulant à jeun est normal : 365. Après A.C.T.H., chute de 80 % 4 heures après.

L'excrétion de 17 Cétostéroïdes est de 4 mgr 2 en 24 heures (chiffre moyen); celle des 11 oxycorticostéroïdes de 0 mgr. 60. Le taux de F.S.H. est de 6 à 40 u. souris.

La seule trouvaille pathologique dans cette investigation biologique est l'existence d'un état paradiabétique. La glycémie à jeun est de 0,95 %.

1/2 heure après injection I.V. de 22 gr. de sucre (0,50 par kg. de poids), elle monte à 2 gr. 10 et ne revient *jamais* à la normale puisqu'au bout de 3 heures elle est de 1 gr. 38 par litre.

Il y a, d'autre part, une diminution de la sensibilité à l'insuline (1/10 par kg. de poids). Alors que la glycémie de départ est de 1 gr. 21, en une demi-heure, on obtient une chute à 0,88, puis après 1 heure, une augmentation à 1 gr. 13 par litre.

En somme obésité faciotronculaire, hypertrichose légère, état paradiabétique, installés dans les suites d'une primo-infection.

Dans ces syndromes para-Cushing, il faut signaler différents faits :

a) Le syndrome génital est inconstant; il n'y a pas de macrogénitosomie, l'hirsutisme n'est jamais marqué, le virilisme complet exceptionnel, l'aménorrhée secondaire très rare.

— Des troubles de la série infundibulaire peuvent être associés : troubles végétatifs, palpitations, bouffées de chaleur. Il est d'ailleurs bien difficile de faire la preuve à ce qui revient, dans de telles manifestations, à l'atteinte infundibulo-hypophysaire ou à l'atteinte surrénalienne.

b) Le syndrome métabolique est constant mais incomplet :

— obésité faciotronculaire respectant les membres, avec vergetures; l'hypertension artérielle est cependant rare;

— les 17 Cétostéroïdes et les 11 oxycorticostéroïdes sont élevés de façon modérée et inconstante. De plus il faudrait répéter ces examens : comme le pense WEILL, leur taux est sans doute modifié à un moment ou à un autre;

— dans 50 % des cas, il existe une courbe para-diabétique d'hyperglycémie provoquée. Cet examen a donc une grande valeur, mais, en

l'absence d'une élévation du taux des 17 Cétostéroïdes et 11 oxycorticostéroïdes, la constatation de modifications importantes et durables dans la courbe d'hyperglycémie provoquée (comme dans notre observation) ne peut permettre d'affirmer la nature surrénalienne ou hypophysaire d'une obésité qui comporte vergetures, adiposité faciotronculaire, et parfois syndrome génital.

Devant de telles manifestations, il convient donc de préciser quatre points :

— Les hypercorticismes fonctionnels sont comparables à d'autres manifestations glandulaires transitoires de la puberté, le gigantisme en particulier, auxquelles ils peuvent s'associer.

— Ils paraissent comporter un pronostic bénin qui commande l'abstention chirurgicale et radiothérapique.

— Le diagnostic de syndrome para-Cushing doit reposer sur les examens de laboratoire : dosage des 11 oxycorticostéroïdes et 17 Cétostéroïdes, courbe d'hyperglycémie provoquée.

— La grande fréquence de ces états bénins et fonctionnels est à opposer à la rareté des maladies graves organiques, qui ont jusqu'ici attiré l'attention des chercheurs.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

Il comporte plusieurs étapes.

Il consiste d'abord à affirmer la nature surrénalienne du syndrome de puberté ou de pseudo-puberté précoce, d'un virilisme chez les petites filles ou d'un syndrome de Cushing.

Puis il faudra rechercher si l'on a affaire à une hyperplasie simple ou à une tumeur.

I - LE DIAGNOSTIC SE POSE

a) Devant un syndrome de puberté précoce apparente

On peut avoir à discuter.

1 - Chez le garçon

Le syndrome de Pellizi avec macrogénitosomie précoce d'origine épiphysaire (en fait d'origine diencéphalohypophysaire), il s'agit d'une puberté précoce globale avec développement des testicules. Pas de musculature exagérée. Le taux de F.S.H. est élevé.

La puberté précoce physiologique caractérisée par un développement harmonieux des caractères sexuels et des organes génitaux. Le taux de 17 Cétostéroïdes est modérément élevé, de même que celui des F.S.H. La spermatogénèse a lieu.

Les tumeurs testiculaires qui sont extrêmement rares. La spermatogénèse se fait. Ce qui peut compliquer le diagnostic est que le testicule peut être d'aspect et de volume normal. La biopsie est alors nécessaire pour affirmer le néoplasme.

Pratiquement la clinique permet d'éliminer ces affections car dans l'atteinte surrénalienne on n'a qu'une pseudo-puberté précoce et les anomalies de la pilosité et de la verge, contrastent avec la taille des testicules demeurés infantiles; un seul fait délicat : possibilité d'une tumeur se développant sur tissu surrénalien aberrant dans le testicule.

2 - Chez la fillette

Les caractères de virilisme avec développement exagéré du clitoris permettent aisément d'éliminer.

1. *La puberté précoce physiologique* avec développement de la pilosité, des seins, du vagin, apparition de la menstruation, taux de 17 Cétostéroïdes ne dépasse pas 5 à 6 mgr. Le clitoris reste de volume normal.

2. *La puberté précoce due à une tumeur* ou à une infection de la région hypothalamique et du III^e ventricule. Là aussi les caractères de la puberté précoce sont globaux. Le taux de F.S.H. est élevé.

3. *La tumeur ovarienne.* La tumeur ovarienne avec puberté précoce véritable. Egalement le diagnostic ne peut poser de problème que dans les cas très exceptionnels de syndromes cortico-surrénaux, avec puberté vraie et apparition de menstruation, mais la taille du clitoris doit attirer l'attention.

4. *Le syndrome d'Albright* est très particulier avec son association de puberté précoce, de pigmentation, de dysplasie osseuse.

5. *L'hypertrophie surrénale congénitale.* Classiquement les signes existent dès la naissance : tous les cas cités dans la littérature et récemment dans la thèse de CHARRAT (26) en font foi. Au contraire, les signes dus à l'hyperfonctionnement acquis se révèlent plus tardivement, lors du développement de la tumeur.

Cette distinction ne doit cependant pas être absolue : il est des cas rares où les signes d'un corticosurrénalome existent à la naissance. Dans notre observation IV, l'enfant était très velue à la naissance et présentait une pilosité anormale de la région sus-pubienne. Son clitoris était anormalement hypertrophié.

— Ces signes étaient bien dus à une tumeur corticosurrénalienne.

Mais des cas semblables sont rarissimes. Par ailleurs le syndrome génital n'est ni très marqué ni très pur : les signes de syndrome de Cushing ont apparu rapidement.

De plus, il n'existe pas de vomissements et la prise de poids est très rapide.

En cas de doute, à la naissance, un traitement médical à la cortisone pourrait orienter le diagnostic avec certitude.

b) Devant un syndrome de Cushing

Il faut éliminer :

1. L'obésité simple et les obésités para-Cushing avec axamens normaux, mais troubles métaboliques importants. On les rencontre à différentes phases de la vie hormonale. (A la ménopause, par exemple, c'est un syndrome purement fonctionnel et passager.)

2. L'exceptionnel syndrome de Laurence Moon Biedl (avec association caractéristique de retard mental, de rétinite pigmentaire et d'anomalies osseuses.

3. En fait, la seule discussion, ne se posant que chez l'enfant après 10 ans est l'*adénome hypophysaire*. Il est particulièrement difficile, cliniquement, de faire le diagnostic différentiel avec l'hyperplasie simple de la surrénale, d'autant plus que cette hyperplasie peut être secondaire à l'adénome hypophysaire. L'adénome hypophysaire est en général petit, ne touche pas le champ visuel, n'altère pas l'aspect radiologique de la selle turque. Par ailleurs on sait que l'hyperplasie primitive de la surrénale peut retentir sur la constitution histologique de l'hypophyse (apparition d'une dégénérescence hyaline des cellules basophiles appelées cellules de Crooke. Pour DREYFUS (42), il s'agit véritablement d'une maladie de couple et la seule façon d'affirmer l'origine hypophysaire serait de pouvoir doser dans le sang un excès de corticostimuline.

II - SUR QUOI AFFIRMER LA NATURE SURRÉNALIENNE

De toutes façons, la nature surrénalienne du syndrome déjà **suspectée par la clinique**

caractères spéciaux du syndrome génital ou de l'adiposité,

l'âge (maximum d'apparition 2-6 ans),

le sexe (les filles semblent plus fréquemment atteintes),

la perception d'une *tumeur abdominale* (signe toutefois tardif)

sera affirmée par les exa mens biologiques.

— Elévation du taux des 17 Cétostéroïdes : on peut affirmer qu'un

chiffre de 17 Cétostéroïdes dépassant 50 mgr. est presque toujours témoin d'une tumeur surrénale maligne. WALTER et SPRAGUE (98) citent pourtant 2 cas de tumeurs malignes où le taux atteignait seulement 7 et 3 mgr. Un taux de 17 Cétostéroïdes inférieur à 50 mgr. ne permet donc pas de rejeter formellement l'existence d'une tumeur; mais en principe, il faut admettre qu'un chiffre supérieur à 50 mgr. signe un hyperfonctionnement d'origine tumorale.

— Elévation inconstante des 11 oxycorticostéroïdes. Leur dosage est délicat. Par la méthode de Talbot, leur taux est pathologique au-dessus de 0 mgr. 60. Par la méthode de HEAD, au-dessus de 3 mgr.

Et **par l'examen radiologique** dont on pourrait se passer quand les dosages biologiques sont formels. L'exploration de la région surrénalienne est très difficile à réaliser. Certains procédés sont actuellement facilement employés :

— La radiographie simple : en fait, il est exceptionnel de voir sur les clichés simples une ombre tumorale coiffant le rein.

— Le pneumorein préconisé par ROSENSTEIN en 1941 est classique aujourd'hui. Très employé aux U.S.A., il nécessite une double ponction. Il est très douloureux, entraîne volontiers des accidents. Il donne des images satisfaisantes des reins et des capsules surrénales.

— L'urographie I.V. et la pyélographie ascendante peuvent mettre en évidence l'abaissement d'un rein.

— L'aortographie fournit des renseignements indirects mais beaucoup plus intéressants. La technique a été codifiée par REBOUL. Elle donne un renseignement capital : la verticalisation de l'artère rénale par abaissement du rein. Dans des cas exceptionnels, il est même possible d'obtenir une injection des vaisseaux intra-surrénaux.

En fait, c'est certainement le *rétro-pneumo-péritoine* avec vues toмоgraphiques qui est le plus intéressant à pratiquer. MARQUEZY, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (12 décembre 1949), a souligné les avantages du rétro-pneumo-péritoine sur le pneumo-rein pour délimiter les surrénales. Avec lui de nombreux auteurs ont remarqué cette méthode simple et pratique, mise au point en France par DE GENNES et J.-P. MAY (33). DE GENNES ne signale aucun accident; au plus, fait-il mention de quelques incidents : insufflation colique, douleurs lombaires, épigastriques et abdominales basses temporaires, névralgie phrénique sans gravité.

Avec une technique correcte, les résultats sont remarquables : on

voit se dessiner très nettement les psoas, les piliers du diaphragme, le bord inférieur du foie, la rate, les capsules surrénales, la droite située au sommet du rein droit, de forme triangulaire, toujours plus visible que le gauche au bord droit du pôle supérieur du rein gauche et de forme allongée.

III - DERNIER POINT DU DIAGNOSTIC

S'agit-il d'une hyperplasie simple ou d'une tumeur ? « Ce sont les examens biologiques qui permettent de trancher », écrit M. PLAUCHU (80) entre deux causes possibles de cet hyperfonctionnement surrénalien : Hyperplasie simple et adénome d'une part, corticosurrénalome d'autre part.

Nous nous permettrons de rappeler les conclusions biologiques de l'auteur situant le problème de façon extrêmement claire :

— Un chiffre de 17 Cétostéroïdes neutres, dépassant 50 mgr. par 24 heures dans les urines est presque toujours témoin d'un corticosurrénalome malin.

— La réaction de Patterson (réaction qualitative basée sur le principe suivant : acide sulfurique et dihydro-iso-androstérone donnent une coloration, qui par addition d'un égal volume d'eau, vire au bleu violacé intense avec fluorescence verte) est positive dans le cas de cancer du cortex surrénal, négative dans les hyperplasies et adénomes de cette glande.

— Une élévation de la fraction bêta des 17 Cétostéroïdes neutres de l'ordre de 50 % constitue une très forte présomption en faveur d'un corticosurrénalome malin.

— La méthode chromatographique appliquée aux 17 Cétostéroïdes permet une analyse qualitative et quantitative plus poussée. Dans les cas de cortico-surrénalome, elle met en évidence des flèches très accusées pour les fractions 6 et 7 et surtout 2 et 3.

— L'élévation du taux de prégnañdiol urinaire témoigne d'une hyperactivité du cortex surrénalien qui peut être dû à une hyperplasie simple ou à un carcinome.

— Les glycuronides totaux sont augmentés dans des proportions anormales, indiquant la présence — à côté des hormones habituelles et chimiquement bien définies — de toute une masse de métabolites inter-

médiaires qui n'existeraient pas à l'état normal ou seulement à l'état de traces et témoignent d'une véritable disfonctionnement glandulaire provoqué par la tumeur.

— Le taux de 11 oxycorticostéroïdes peut être élevé.

— Enfin spécialement chez l'enfant au-dessus de 10 ans reste le problème : adénome, hyperplasie acquise. Le premier relevant de la chirurgie, le second d'un traitement médical.

C'est justement le traitement médical (possible dans la mesure où cette hyperplasie se traduit par un syndrome adénogénital) qui va servir de critère au diagnostic selon WILKINS (107) :

Ce traitement consistera en des injections I.M. de 20 à 50 mgr. par jour de cortisone. Cette cortisone dans l'hyperplasie acquise comme dans l'hyperplasie congénitale, freinera la sécrétion d'hormone androgénoprotidique et fera sinon disparaître, du moins diminuer les caractères sexuels. Dans les cas d'hyperplasie simple elle fera rapidement tomber le taux des 17 Cétostéroïdes; dans les cas d'adénome ou de tumeur, elle restera sans action. Encore faut-il insister sur l'observation de notre petite malade, où on a vu le taux des 17 Cétostéroïdes diminuer lors de l'injection préopératoire de cortisone et faire douter de la valeur de ce test.

— Reste enfin le cas de la maladie de Cushing. On ne sait si on doit l'attribuer à un adénome hypophysaire ou à une hyperplasie surrénalienne simple. Quand le diagnostic devient impossible à faire cliniquement, une intervention exploratrice peut s'imposer et cela non par voie lombaire, mais par voie abdominale.

Même à ce moment il reste des possibilités d'erreur puisqu'un adénome peut passer inaperçu macroscopiquement et qu'un adénome peut se greffer sur une hyperplasie surrénalienne.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT ET ÉVOLUTION

I - CAS DE L'HYPERCORTICISME FONCTIONNEL

Ils sont prouvés par les dosages hormonaux signant l'hyperplasie; il ne faut pas tenter de thérapeutique chirurgicale.

Dans le syndrome adrénogénital

Un certain nombre guérit complètement, spontanément. Les garçons auront une vie normale.

Chez la fillette, WILKINS (107) obtient des résultats très satisfaisants en employant la cortisone qui fait régresser l'hirsutisme, le développement des organes sexuels, en s'opposant à l'action de l'hormone androgénoprotidique. L'emploi des œstrogènes est contre-indiqué, la cortisone n'ayant plus d'action après leur emploi. La dose idéale est celle qui maintient le taux des 17 Cétostéroïdes normal : 25 mgr. à 75 mgr. tous les 3 jours en I.M. *Per os*, doses 3 fois plus fortes.

En cas de résistance à la cortisone, il faut suspecter l'existence d'un adénome et faire une intervention exploratrice qui devra se faire par une incision transversale de la région abdominale haute, selon WILKINS pour avoir vue sur les deux surrénales.

Dans le syndrome de Cushing

La testostérone est indiquée pour favoriser la synthèse protéique. Elle fait tomber le taux des 11 oxycorticostéroïdes dans les urines. Selon TALBOT, les doses à employer sont de l'ordre de 5 à 25 mgr. de propionate de testostérone en I.M. tous les jours ou de 10 à 50 mgr. de méthyl-testostérone *per os* tous les jours.

II - CAS DE L'HYPERFONCTIONNEMENT ACQUIS

Quand ils surviennent chez l'enfant de moins de 10 ans, avec des dosages hormonaux et des examens radiologiques évoquant la tumeur cortico-surrénalienne, la seule thérapeutique est l'exérèse chirurgicale.

CHOIX DE L'INTERVENTION - TRAITEMENT PRÉOPÉRATOIRE

La résection partielle. Elle a des indications plus nombreuses chez l'adulte que chez l'enfant. Il y a peu d'adénomes chez l'enfant. Il semble que l'acte opératoire soit facile, peu mutilant, sans grands risques opératoires. Il faut signaler toutefois l'existence d'une complication intéressante : l'apparition possible d'une maladie d'Addison, due à une destruction trop importante de tissu glandulaire (PAPPER et CAHILL) (76).

L'exérèse chirurgicale. Elle s'impose et est le seul acte qui puisse sauver le malade. Différentes voies d'abord ont été préconisées :

Voie transpéritonéale qui permet l'examen peropératoire des deux glandes et a de la valeur quand le diagnostic de localisation n'a pu être fait exactement et quand on veut apprécier l'état de la surrénale opposée.

Voie lombaire qui donne une bonne vue sur la loge surrénale. Le Professeur WERTHEIMER préfère actuellement cette voie qui rend l'opération elle-même moins choquante. La fragmentation per opératoire de la glande est parfois nécessaire. C'est un facteur péjoratif, car le chirurgien risque de laisser sur place un fragment de tumeur, et de déclencher des embols néoplasiques.

La lésion frappe indifféremment les deux glandes avec toutefois prédominance pour la surrénale droite, si on se reporte à la statistique de MARKS, THOMAS et WARKANY (66).

Pour 23 cas opératoires, les auteurs citent :

- 16 lésions de la glande droite,
- 5 lésions de la glande gauche,
- 1 cas bilatéral,
- 1 cas non vérifié.

Mais il s'agit d'une opération qui, si elle n'est pas difficile à réaliser chirurgicalement, expose le malade à de gros risques post-opératoires avec à l'heure actuelle : mortalité importante, 50 % pour LUKENS (61), 39 % pour CECIL. Le décès a lieu le plus souvent dans les 48 heures qui suivent l'opération : apparaissent hyperthermie progressive, agitation, convulsions, en même temps baisse de la T.A., cardio-accélération, signes de collapsus. La cause semble due à l'insuffisance brutale en hormones surrénaliennes, d'autant plus marquée que souvent l'autre surrénale est atrophiée, l'hypersécrétion d'hormones par la tumeur exerçant une action freinatrice soit sur l'hypophyse, soit directement sur la surrénale opposée.

— En 1947, WENBERG publie 34 cas :

dans 21 cas, il y a atrophie de l'autre glande ;

2 cas : absence de glande ;

10 cas : glande normale ;

1 cas : atrophie bilatérale car la tumeur siège sur fragment aberrant.

La crainte de ces surprises post-opératoires explique les différentes tentatives thérapeutiques pré et post-opératoires :

— En 1943 THOMPSON et EISENHARDT préconisent la radiothérapie préopératoire pour faire baisser la sécrétion hormonale et stimuler l'autre glande.

— COLLIP préconise un régime sans protéines avant l'intervention ; de même, il conseille l'emploi d'A.C.T.H. post-opératoire quand l'atrophie de la glande contro-latérale n'est pas trop avancée.

En fait le traitement doit surtout viser :

— A donner au malade un stock en hormones qui permette d'attendre la reprise de la sécrétion de la glande opposée : WILKINS préconise à cet effet des doses fortes de cortisone dans les deux jours qui précèdent l'opération. La cortisone n'agira que plus tard, dans la période post-opératoire. En cas de chute de la T.A. il déconseille l'emploi de DOCA qui sidère la surrénale et son avis rejoint celui de PAPPER et CAHILL (76) qui traitent surtout le malade avec cortisone et chlorure de sodium.

— A donner d'autre part du *chlorure de sodium* qui s'élimine rapidement quand apparaît l'insuffisance post-opératoire.

— A assurer l'équilibre *ionique et osmotique*. La pratique de l'ionogramme aide à déceler une insuffisance surrénalienne.

— A permettre la reprise sécrétoire de la glande restante spontanément. D'où, l'emploi de doses décroissantes de cortisone et sa suppression quand le test de Thorn répond favorablement.

On arrive ainsi au schéma de traitement que nous avons employé avec succès pour la petite malade (observation II).

La cortisone est à la base du traitement.

Parce que la cortisone I.M. est lentement absorbée, il faut :

les deux jours précédant l'opération 100 à 200 mgr. ;

le jour de l'intervention, 200 mgr. (en deux doses de 100 mgr.) ;

le jour suivant l'intervention, 100 mgr. ;

le 3^e jour, 50 mgr. ;

le 4^e jour, 25 mgr.

Puis il faut diminuer progressivement la dose quotidienne 20, 15, 10, 5 mgr. Tant que la malade reçoit 25 mgr. ou plus, l'activité de la surrénale restante sera inhibée et les besoins du corps seront fournis par les injections. Au-dessous de cette dose, il doit y avoir reprise progressive de la sécrétion.

Par ailleurs, le jour de l'intervention, une perfusion intraveineuse sera installée pour parer au shock chirurgical et fournir les besoins quotidiens caloriques nécessaires au malade. Perfusion sanguine : 250 cm³.

Pour le reste de la journée, la perfusion fournira, suivant l'âge, les besoins quotidiens en chlorure de sodium. On donnera également :

100 à 250 cm³ de sérum physiologique ;

50 à 100 cm³ par kg. de poids de sérum glucosé isotonique.

Enfin la T.A. devra être prise tous les 1/4 d'heure et si une chute de la tension s'amorce, il faudra faire 25 mgr. de cortisone (préparation spéciale) ou 5 à 10 mgr. de désoxycorticostérone, hydrosoluble qui devront être injectés par voie I.V.

C'est grâce à ces soins minutieux préopératoires que nous avons pu, après l'opération faite avec succès par le Professeur WERTHEIMER, traiter efficacement l'enfant. La malade a amorcé une crise post-opératoire classique, mais l'association cortisone, 4560 RP, novocaïne I.V. ont évité une issue fatale.

ÉVOLUTION

L'évolution spontanée est grave et rapide; toutes les statistiques font apparaître l'évolution fatale vers des complications :

- métastases pulmonaires et hépatiques;
- accidents cérébraux ou cardiovasculaires;
- infection intercurrente;
- cachexie.

La mort survient dans un délai de 2 ans après l'apparition des premiers signes.

Les accidents peuvent apparaître brutalement : tel est le cas signalé par Joseph KEPLER (54) en 1949, où le malade mourut d'infection pulmonaire avant tout acte chirurgical.

Opérés, les cas heureux bénéficient d'une amélioration.

Notre petite malade va bien depuis l'intervention. Rentrée dans sa famille depuis 4 mois, elle n'a aucun trouble de son état général et mène une vie normale actuellement.

Harold GOLDSTEIN (43) signale le cas d'une tumeur cortico-surrénalienne donnant un tableau de virilisme chez une enfant de 11 mois, qui fut opérée avec succès. De nouveaux tests biologiques ont été pratiqués 6 mois et 1 an après l'opération : 17 Cétostéroïdes : 0 dans les urines.

Radiographie : pas de métastases, ni récidives.

WALTMANN et WALTER (100) signalent également des cas favorables : un garçon de 15 mois qui présentait un tableau mixte : adiposité et virilisme a été opéré d'une tumeur encapsulée de la surrénale gauche pesant 40 gr. Il s'agissait d'un adénocarcinome cortical. Dix mois après l'intervention, l'enfant allait bien. Le taux des 17 Cétostéroïdes se maintenait à 0,2 mgr. en 24 heures (il était à 4 mgr. 2 avant l'intervention). Sept ans après, l'enfant a un développement normal et n'a

pas de nouveaux troubles. Les mêmes auteurs rapportent le cas d'une fillette de 3 ans 1/2 qui présentait un tableau de virilisme; 18 mois après l'enfant allait bien.

La régression des signes se fait progressivement : les poils, l'hypertrophie du clitoris, l'adiposité sont lents à disparaître. Il est d'ailleurs difficile de se faire une idée à ce sujet. Les observations révèlent de façon imprécise l'ordre de régression des symptômes. Notre enquête bibliographique ne nous a fourni que peu de renseignements sur les suites éloignées.

Si nous nous reportons à l'observation d'Harold GOLDSTEIN (43), nous voyons que 6 mois après l'intervention, l'hirsutisme est moins notable. Il y a une disparition de l'obésité, de la tête de la face, du tronc et des extrémités. L'enfant qui pesait 10 kg. 300 ne pèse plus, 6 mois après, que 9 kg. 190. Un an après, les mêmes signes d'examen se manifestent. Les renseignements cliniques s'arrêtent ici. Pour notre part, le recul n'est pas assez grand; la pilosité persiste assez dense, le clitoris reste hypertrophié (observation II).

Plus éloquents, et plus précis sont les examens de laboratoire. En 48 heures après l'intervention, le taux des 17 Cétostéroïdes et 11 oxycorticostéroïdes s'effondre. Il revient à la normale dans les 8 jours qui suivent l'opération. La réaction de Patterson se négative rapidement.

Il est de toute nécessité de pratiquer des examens fréquents. On peut dépister ainsi :

- ou la conservation d'un fragment de tumeur après l'opération;
- ou la possibilité d'une récurrence locale ou d'une métastase avec caractère sécrétoire.

Mais il est des cas où, même opérés, les malades évoluent vers des complications, en particulier des métastases. WALTSMANN, WALTER (100) signalent le cas d'un enfant de 45 mois qui présentait un tableau de virilisme. Cet enfant est opéré avec succès d'une tumeur surrénalienne pesant 450 gr. Quatre mois après l'intervention, l'enfant n'a plus d'appétit, souffre dans le 1/4 supérieur de l'abdomen. L'examen révèle un élargissement du foie, la réapparition des poils pubiens, aux poumons, l'existence de métastases. Le décès par métastases généralisées a lieu 6 mois après l'intervention.

Malgré tout, les résultats éloignés ne sont pas brillants. Si l'on prend les statistiques les plus importantes :

GOLDSTEIN (43), sur 31 cas opérés, a eu 8 guérisons. 23 morts dans les suites immédiates ou par métastases.

RIEDEL, sur 22 cas, a cependant le chiffre remarquable de 50 % de guérisons immédiates; mais il ne donne pas la durée d'observation des opérés.

CONCLUSIONS

Nous basant sur cinq observations recueillies à la Clinique Médicale Infantile, nous étudions les syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal acquis de l'enfant.

Aux différents tableaux correspondent des lésions corticales différentes :

— Cortico-surrénalome avec ses caractères de tumeur sécrétante et maligne dans les cas évolutifs de virilisme ou de syndrome de Cushing.

— Simple hyperplasie qui peut être le point de départ d'un adénome, dans les syndromes para-cushing.

Nous abordons l'aspect clinique et les points de diagnostic que soulèvent ces cas. Nous insistons sur deux constatations :

— Existence possible de signes cliniques dès la naissance.

— Baisse dans la sécrétion des 17 Cétostéroïdes sous l'influence de la cortisone dans un cas de tumeur corticale.

Il est actuellement difficile de dénombrer avec certitude tous les cas cliniques publiés dans la littérature médicale et de savoir quel est le pourcentage d'états fonctionnels et d'états organiques. Sur nos cinq malades trois furent opérés. Il y eut deux décès et une guérison. Ce cas heureux est à signaler.

Les hyperfonctionnements de la glande surrénale avant 10 ans sont presque toujours dus à une tumeur et de ce fait comportent un pronostic grave. Après 10 ans, la tumeur est plus rarement en cause et la manifestation clinique est déclenchée par une hyperplasie simple, soit primitive, soit secondaire à une atteinte hypophysaire ou diencéphalohypophysaire (WILKINS).

Vu : . . . LE DOYEN,
HERMANN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
M. BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 juin 1953.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
ANDRÉ ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBRIGHT (F.). — Cushing's syndrome. **The Harvey Lectures**, 1942, 38, 123.
2. ALLIBONE C., BAAR H.-S., CANT W.-P. — The interrenal syndrome in child. hood. **Arch. of Dis. Child.**, déc. 1947, 22, N° 210.
3. APERT. — Les hypernéphries. **Phare Médical**, juillet 1936.
4. ARMSTRONG C.-N. et SIMPSON J. — Adrenal feminisme with to carcinoma of the adrenal cortex. **Brit. Med. Journ.**, 1948, N° 4535, pp. 782-784.
5. BEATRICE BERGMAN. — Sexual precocity and adrenogenital syndrome. **Journ. Pediatrics St-Louis**, août 1947, N° 31, p. 142.
6. BENARD, RAMBERT, BLUM, TISSIER. — **Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris**, 1946, N° 62, pp. 439-446.
7. BENARD, RAMBERT, Mlle HORN. — Tumeur maligne du cortex surrénalien et syndrome de Cushing. **Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris**, févr. 1950, pp. 305-323.
8. BENNETT. — The life history and secretion of the cells of the adrenal cortex of the rat. **Am. Journal Anat.**, août 1940, N° 67, p. 151.
9. BERNIER J.-J. — Physiologie des surrénales. Mise au point de physiologie. **S.H.P.**, 1949, N° 76, p. 3143.
10. BERNHEIM M., FRANÇOIS R. — Les syndromes cortico-surrénaux acquis de l'enfance. **Pédiatrie**, 1953, N° 3, p. 357.
11. BERNHEIM M., WERTHEIMER P., GUINET P., MORON M., CARRON R. — Puberté précoce chez un enfant de 1 an, cortico-surrénalome malin. **S.H.P.**, 28 février 1951, N° 16, p. 684.
12. BIERICH J.-R. — Uber das adrenogenital Syndrome (8 cas). **Ann. Pediatrica** (Bâle), 1951, N° 177, pp. 241-276.
13. BLACKMANN S.-S. — Concerning the fonction and origin of the reticular zone of the adrenogenital syndrome; a clinical and pathologic study of four cases. **J. Pédiatrie**, 1949, N° 35, p. 344.
14. BONNET J. — Le pseudohermaphrodisme féminin en chirurgie infantile. **Thèse Lyon**, 1952.
15. BOUCHUT, BARBIER, DECHAUME. — Cancer double des surrénales à métastases multiples. **Soc. Méd. Hôp. Lyon**, 26 février 1924.
16. BOULARAN, CAHUZAC, SALVADOR et GENESSEAU. — Macrogonitosomie et gynandrie chez un sujet porteur de deux tumeurs surrénales incluses dans les ligaments larges. **Ann. Endocrino.**, 1945, N° 2, pp. 57-72.
17. BOYER E. — Contribution à l'étude du diagnostic des cortico-surrénalomes malins par les procédés biologiques et radiologiques actuels. **Thèse Lyon**, 1951.

18. BROSTER L.-R. et PATTERSON J. — An unusual case of adrenal carcinoma. **The Brit. Journ. of Surgery**, 1948, N° 4555, pp. 781-782.
19. BURSKAS. — Tumeur corticosurrénale chez une fillette de 28 mois avec virilisme et diabète insipide. **Arch. Fr. Pédiatrie**, 1947, N° 3, p. 206.
20. CACHERA. RUBENS. DAVAL. SCHERRER. — **S.H.P.**, 1945, N° 21, p. 1450.
21. CAHILL et ROBINSON. — Adrenogenic symptoms of the adrenal cortex in children. **Journ. of Urology**, 1949, N° 61, pp. 680-687.
22. CAUSSADE L., NEIMANN N., PIERSON M. — Virilisme par cancer de la surrénale chez une fillette de 5 ans. **Presse Médicale**, 1951, N° 62, p. 1295.
23. CAUSSADE L., NEIMANN N. et SIMONIN. — Maladie de Cushing par adénome cortico-surrénal chez un nourrisson de 10 mois. **Le Nourrisson**, mai-juin 1946, pp. 185-189.
24. CELESTINO DA COSTA. — Histo-physiologie du cortex surrénal. **Annales endocrinologie**, 1951, N° 12, pp. 361-403.
25. CELESTINO DA COSTA. — Réflexions sur les rapports entre les hormones de la cortico-surrénale et la structure de cet organe. **S.H.P.**, 1951, N° 27, pp. 18-25.
26. CHARRAT A. — L'hypertrophie surrénale congénitale. **Thèse Lyon**, 1951.
27. CHUTE ROBINSON. — Cushing's syndrom in children. **Journ. of Pediatrics St-Louis**, 1949, N° 34, pp. 20-39.
28. CLEMENT R. et Mme DEBAIN. — Hirsutisme, hypertension artérielle, hémorragie méningée et corticosurrénalome malin chez une fillette de 4 ans et demi. **Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris**, oct. 1942, p. 335.
29. COMBY. — Hypertrophie surrénale infantile. **Arch. Franç. Pédiatrie**, 1942, vol. I, p. 46.
30. DECOURT J. — Le problème thérapeutique de la maladie de Cushing. **Presse Médicale**, 1951, vol. 81, pp. 1705-1706.
31. DECOURT J., CANIVET et BERTHAUX. — **Ann. Endocrino**, 1949, vol. 6, pp. 536-556.
32. DE GENNES. — **Glandes endocrines**. Flammarion, Paris, 1951.
33. DE GENNES, MAY J.-P., SIMON G. — Le rétro-pneumo-péritoine. **Presse Médicale**, 1950, N° 21, p. 351.
34. FARID W. — Etude clinique des corticosurrénalomes malins. **Thèse Lyon**, 1937.
35. FARBER, GUSTINA et POSTOLOFF. — Cushing's syndrome et rapport. **Am. J. Dis. Child.**, 1949, N° 65, p. 593.
36. FASSBENDER. — Problèmes de la puberté précoce d'origine cortico-surrénalienne. **Endokrinologie**, 1949, N° 26, pp. 47-56.
37. FONT. — Les néoplasmes des capsules surrénales et la doctrine du dualisme surrénal. **Thèse Montpellier**, 1911.
38. FONTAINE, FRANCK P., STOLL G. — **La chirurgie des surrénales**. Masson, 1950.
39. GAUNT et EVERSOLE. — Notes on the history of adrenal cortical problems. **Ann. of the New-York Academy of Sciences**, New-York, 1949, N° 5, p. 511.
40. GEBAUER et LUCKE. — Du syndrome de Cushing dans les tumeurs de la corticosurrénale. **S.H.P.**, 1950, pp. 932-937.

41. GILBERT-DREYFUS et ZARA. — L'hypercorticisme chronique de l'adulte. **S.H.P.**, avril 1951, N° 32, pp. 1375-1398.
42. GILBERT-DREYFUS, ZARA, SOIGNAC et ALEXANDRE. — Hypercorticisme. **Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris**, 1950, pp. 880-886.
43. GOLDSTEIN H. — Cushing's syndrome with cortical tumor of the adrenal cortex. **Am. Journ. Dis. Child. Chicago**, août 1949, pp. 261-278.
44. GRAEF, BUNIM J.-J. et ROTTINO A. — Hirsutisme, hypertension and obesity associated with carcinoma of the adrenal cortex. **Arch. Int. Med.**, 1936, N° 57, p. 1085.
45. GRAVIER et RAVAUULT P. — Cancer bilatéral des capsules surrénales à symptomatologie médiastinale. **Soc. Méd. Hôp. Lyon**, 8 déc. 1935.
46. GROSS R. — Neoplasm's producing endocrine disturbances in childhood. **Am. Journ. Dis. Child. Chicago**, 1940, N° 35, pp. 597-629.
47. GUINET P., PETIGNY et BETHOUX. — Les 17 cétostéroïdes neutres; valeur sémiologique de leur dosage dans les urines. **J.M.L.**, 5 mai 1949, p. 347.
48. HEILMANN. — Cushing's syndrome and adrenogenital syndrom. **Zentralb. Algemeine Pathologie**, 1948, N° 5, p. 84.
49. HENRY A., RIEDEL. — Syndrome adrénogénital dû à une tumeur corticosurrénale. **Pediatrics**, 1952, vol. 10, N° 1.
50. HOSOTTE et ARMAND. — Maladie de Cushing. **Presse Médicale**, 1951, N° 52, p. 1244.
51. JAYLE. — Exploration biochimique de la corticosurrénale. **Ann. Endocrino.**, 1951, N° 12, p. 404.
52. KEPLER, SPRAGUE, CLAGETT. — **Journa. of Clin. Endocrinology**, 1948, N° 8, pp. 499-538.
53. KEPLER, SPRAGUE, MASSON et POWER. — The pathologic physiology of adrenal cortical tumors and Cushing's syndrome. **Recent Progress Hormone Research**, 1948, N° 2, pp. 345-389.
54. KEPLER, WALTER, PIPER. — Tumor of cortex; diagnosis and treatment and report of case. **Proc. Staff. Mayo Clinic**, 1938, N° 13, pp. 353-361.
55. KOETZ. — L'excrétion des 17 cétostéroïdes dans un cas d'hirsutisme. **Journal of Clinical Endocrinology**, 1949, pp. 785-800.
56. LAROCHE G., CORTELL et DIOR. — De l'intérêt pratique des dosages des 17 cétostéroïdes. **Ann. Endocrino.**, 1947, N° 1, p. 75.
57. LAROCHE G., TREMOLIERES. — Action sur le métabolisme azoté de certaines hormones stéroïdes. **S.H.P.**, 1950, p. 1481.
58. LAYANI, GOUTNER, GASCON. — Maladie de Cushing juvénile. **Ann. Endocrino.**, 1939, N° 1, p. 197.
59. LICHTWITZ, BARBIER et MOUTON. — Les 17 cétostéroïdes, **S.H.P.**, numéro spécial, 1947. N° 23, pp. 2113-2137.
60. LISSER H. — A case of adrenal cortical tumor in a adult male causing gynecomastie and lactation. **Endocrinology**, 1936, N° 20, p. 567.
61. LUKENS, FLIPPIN et THIPGEN. — Adrenal cortical adenoma with absence of opposite adrenal. Report of case with operation and autopsy. **Amer. Journ. of Med. Int.**, 1937, N° 193, p. 812.
62. MAC CAHEY J.-F. — Adrenogenital syndrome. **Med. Record**, 1948, N° 161, pp. 475-479.

63. MAHOUDEAU. — Physiologie des glandes surrénales. **Presse Médicale**, 1949.
64. MANDE. — Affections de la glande surrénale au cours de la deuxième enfance. **Encyclopédie Médico-chirurgicale 2^e enfance**, p. 26060.
65. MARKS T.-M., THOMAS J.-M. et WARKANY J. — Adrenal obesity in children. **Amer. Journ. Dis. of child.**, 1940, N° 60, pp. 923-942.
66. MARTIN J. — Contribution à l'étude des corticosurrénalomes. **Thèse Lyon**, 1943.
67. MARTIN J.-F., VIGNON, FEROLDI. — Classification histologique des tumeurs corticosurrénaliennes. **J.M.L.**, 1945, N° 603, pp. 109-116.
68. MASON H.-L., KEPLER E.-J. — Isolation of steroids from the urine of patients with adrenal cortical tumors and adrenal cortical hyperplasia. **Journ. Biol. Chim.**, 1945, N° 161, p. 235.
69. MASSIO, FOURNIER. — Puberté précoce d'interprétation difficile. **Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris**, 1948, p. 36.
70. MATHE J. — Physiologie des glandes surrénales. **Inter. Exter.**, juin 1951, N° 50.
71. MINTZ et GEIST. — Adrenal cortex in relation to virilism. **Journ. Clin. Endocrino.**, 1941, N° 1, p. 316.
72. MOSINGER M. — Pathologie des capsules surrénales. **Traité de Médecine**, t. XIII, p. 882.
73. NOBECOURT. — **Presse Médicale**, 1938, N° 46, p. 419.
74. NICHOLS, ROOT. — Syndrome de Cushing traité par résection d'une tumeur de la corticosurrénale. **New England Journal of Medicine**. Boston, juillet 1952, N° 247, pp. 11-15.
75. OLMER. — Carcinose généralisée fébrile d'origine surrénale. **Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris**, 1936, p. 545.
76. PAPPER M.-D., CAHILL G. — Anesthésie problems in hormonal disorders of the adrenal glands. **J.A.M.A.**, 1952, N° 148, pp. 174-180.
77. PARIS R. et LAFFORGUE R. — Syndromes d'hypercorticosurrénalisme. **Algérie Médicale**, 1946, pp. 99-121.
78. PASTEUR-VALLERY-RADOT, HAMBURGER, LHERMITTE. — **Pathologie médicale**, Tome I.
79. PICARD J., HOREAU J., KERNEIS. — Tumeur corticosurrénale chez un garçon de 14 ans avec hyperfolliculinémie. Confrontation clinique et biologique. **S.H.P.**, 11 janvier 1952.
80. PLAUCHU M., COTTET J. BETHOUX R. et BOYER. — Le diagnostic et la surveillance biologique post-opératoire d'un corticosurrénalome malin, à symptomatologie endocrinienne par les procédés biologiques actuels. **Lyon Médical**, 1952, N° 14, p. 209.
81. PLAUCHU M. et POTTON. — A propos d'un cas de macrogénitosomie précoce. Diagnostic des syndromes de Pellizi. **Lyon Médical**, déc. 1951, N° 49, pp. 381-391.
82. PLOTZ M., KNOWLTON et RAGAN Ch. — **J.A.M.A.**, 1952, N° 13, p. 597.
83. POURQUIE. — Les tumeurs primitives corticosurrénales. **Thèse Paris**, 1937.
84. RAMBERT P. — Les syndromes d'hyperfonctionnement corticosurrénal. **S.H.P.**, 1950, N° 34, pp. 1592-1598.

85. REILLY W.-A. — Adrenal cortical tumor causing sexual precocity. Including successful treatment of coma, shock and hemorrhage preceding operation. **Clinics**, 1942, N° 1, p. 669.
86. REILLY W.-A., LISSER R. et HINMANN. — Pseudosexual precocity. **Endocrinology**, 1939, N° 24, pp. 91-114.
87. SECKEL M. et SCOTT. — Six cas de développement sexuel précoce. **American Journ. Dis. Child.**, 1949, pp. 484-516.
88. SENDRAIL. — Sur l'intérêt chimique du dosage des stéroïdes urinaires. **Feuillets du Praticien**, nov. 1951.
89. SEZARY et LENEGRE. — **Encyclopédie Médico-chirurgicale, Glandes endocrines**, p. 10014.
90. SIMPSON S.-L. et JOLL. — Feminization in a male adult with carcinoma of the adrenal cortex. **Endocrinologie**, 1938, N° 22, p. 595.
91. SPENCE H.-M. et THOMPSON. — Hormone producing tumor of adrenal cortex with congenital absence of contralateral gland. **New England Journ. Med.**, 1947, N° 13, p. 236.
92. TALBOT N.-B. — Glandes surrénales. **Brennemann's Pratics of Pediatrics**, vol. 1.
93. TALBOT N.-B., BUTLER A.-M., BERMAN. — Excretion of 17 cetostéroïdes by normal and by abnormal children. **Am. Journ. Dis. Child.**, 1943, N° 65, p. 664.
94. TEPPER, WAREN. — Congenital adrenocortical insufficiency with virilism. **Journ. of Pediatrics St-Louis**, 1949, N° 34, p. 768.
95. TIXIER, GUICHARD, ARNULF. — Tumeur de la surrénale avec hirsutisme et virilisme aménorrhée, nanisme, diabète et hypertension. **J.M.L.**, 1937, N° 160, pp. 441-445.
96. VERDIER J. — Les syndromes de puberté précoce. **Thèse Paris**, 1953, N° 17.
97. WALTER S.-W., KEPLER. — Adrenocortical tumors and their treatment. A study of seven operated cases. **Ann. of Surgery**, 1938, N° 18, p. 856.
98. WALTER S.-W. et SPRAGUE. — **J.A.M.A.**, 1949, t. CXXXXXI, N° 10, pp. 653-656.
99. WALTER S.-W., WILDER R.-M. and KEPLER E.-J. — Suprarenal cortical syndrome with presentation of ten cases. **Ann. of surgery**, 1934, N° 100, pp. 670-688.
100. WALTMANN, WALTER, RANDALL. — **Ann. of Surgery**, 1949, N° 129, pp. 677-701.
101. WEBER and COLL. — Histologic studies on virilizing tumors of adrenal cortex. **Am. Journ. of Pathology**, 1948, N° 24, p. 2932.
102. WEILL J. et Mme BERNFIELD. — Les syndromes paracushing chez les enfants obèses. **Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris**, 1950, N° 5, pp. 219-222.
103. WEILL J. et Mme BERNFIELD. — L'hypercorticisme fonctionnel de l'enfant. **S.H.P.**, 1951, N° 91, p. 3659.
104. WEILL J. et Mme BERNFIELD. — Le traitement de l'obésité infantile. **Gazette Médicale de France**, juillet 1951, t. LVIII, N° 14, p. 863.
105. WILKINS L. — **Journal of clinical endocrinology**, 1948, N° 8, p. 111.
106. WILKINS L. — Hyperadrenocorticism. **Pediatrics**, 1949, N° 3, p. 533.

107. WILKINS L., LEWIS R.-A., KLEIN et ROSENBERG. — The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. **Bull. John Hopkins Hosp.**, 1950, N° 86, p. 249.
108. YOUNG. — Les tumeurs surrénales. Etude clinique. **Journ. Soc. Méd. Lille**, 1939, N° 37, p. 369.
109. ZARA, GILBERT-DREYFUS, ALEXANDRE. — Hirsutisme féminin et virilisme pileux. **S.H.P.**, avril 1951, p. 1398.
110. ZIZINE L. — A.C.T.H. et organes sexuels annexes. **Presse Médicale**, 1951, N° 53, p. 1097.

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE	11
Chapitre premier. — Rappel historique	14
Chapitre II. — Anatomie pathologique	17
Chapitre III. — Physio-Pathologie	20
Chapitre IV. — Clinique	23
Syndromes dus à l'hypersécrétion d'androgènes	23
Chez le garçon, observation I	23
Chez la fille, observation II	26
Hypertrophiase, observation III	31
Syndromes dus à l'hypersécrétion d'hormones métaboliques	33
Observation IV	33
Hypercorticisme fonctionnel. Syndrome Para-Cushing, obs. I	38
Chapitre V. — Diagnostic	41
Diagnostic biologique	43
Chapitre VI. — Traitement	47
Hypercorticisme fonctionnel	47
Hyperfonctionnement acquis	48
Traitement préopératoire	48
CONCLUSIONS	54
BIBLIOGRAPHIE	55

